

# Wirksamkeit der adjuvanten Strahlentherapie bei regionalen Lymphknotenmetastasen des malignen Melanoms

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades des Doktors der Medizin des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von  
Margot Hanna Debiec

Gießen 2001

Aus dem Medizinischen Zentrum für Radiologie  
Wilhelm-Conrad-Röntgen-Klinik  
Direktor: Prof. Dr. H. v. Lieven  
des Universitätsklinikums Gießen

1. Gutachter: Prof. Dr. med. H. v. Lieven
2. Gutachter: PD Dr. med. T. Dreyer

# Inhaltsangabe

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>5</b>
<b>1.1</b>	<b>Malignes Melanom.....</b>	<b>5</b>
1.1.1	Allgemeines [8] .....	5
1.1.2	Therapie des malignen Melanoms .....	9
1.1.2.1	Therapie des Primärtumors .....	9
1.1.2.2	Therapie der Lymphknotenmetastasen .....	9
1.1.2.3	Therapie der Fernmetastasen.....	10
<b>1.2</b>	<b>Adjuvante Bestrahlung des malignen Melanoms .....</b>	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>Fragestellungen.....</b>	<b>13</b>
<b>3</b>	<b>Patienten/Methodik.....</b>	<b>15</b>
<b>3.1</b>	<b>Allgemeine Charakterisierung der beobachteten Kranken .....</b>	<b>15</b>
3.1.1	Erfassung des Krankengutes.....	15
3.1.2	Alters- und Geschlechterverteilung in den Gruppen .....	17
3.1.3	Lokalisation des Primärtumors.....	18
3.1.4	Histologie des Primärtumors.....	18
3.1.5	Dicke des Primärtumors .....	19
3.1.6	Clark-Level des Primärtumors .....	19
3.1.7	Zeitlicher Abschnitt zwischen der Diagnose und Lymphknotenfiliae .....	20
3.1.8	Anzahl der Lymphknotenfiliae und Kapselinfiltration.....	20
3.1.9	TNM Stadium der Patienten .....	21
<b>3.2</b>	<b>Methoden.....</b>	<b>25</b>
3.2.1	Therapie vor der Bestrahlung .....	25
3.2.2	Bestrahlungstherapie.....	26
3.2.3	Statistik .....	27
<b>4</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>29</b>
<b>4.1</b>	<b>Einflussfaktoren auf die Prognose der Patienten nach einer Lymphknotendisektion .....</b>	<b>29</b>

4.1.1	Analyse der Kontrollgruppe.....	29
4.1.2	Analyse der einzelnen Faktoren .....	30
4.1.2.1	Merkmale des Dissektats.....	36
<b>4.2</b>	<b>Unterschiede zwischen den Therapien.....</b>	<b>39</b>
4.2.1	Regionäre Lymphknotenrezidive .....	39
4.2.2	Rezidive .....	46
4.2.3	Überlebensraten .....	48
<b>4.3</b>	<b>Nebenwirkungen der Behandlung.....</b>	<b>51</b>
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>54</b>
<b>5.1</b>	<b>Prognosefaktoren nach der Dissektion .....</b>	<b>54</b>
<b>5.2</b>	<b>Wirkung der Strahlentherapie .....</b>	<b>59</b>
5.2.1	Geschichtlicher Überblick .....	59
5.2.2	Adjuvante Strahlentherapie .....	60
<b>5.3</b>	<b>Nebenwirkungen der Strahlentherapie.....</b>	<b>69</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>71</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>73</b>

# **1 Einleitung**

## **1.1 Malignes Melanom**

### **1.1.1 Allgemeines [8]**

Das maligne Melanom ist in den letzten Jahren sicherlich zu den wichtigeren Krankheiten unserer Gesellschaft aufgestiegen. Dieses bösartigste Geschwulst der Haut entwickelt sich aus den dendritischen Melanozyten, die der Neuralleiste entstammen.

Das Melanom ist ein Malignom der weißen Rasse, bei der schwarzen Bevölkerung kommt es sehr selten vor. In 1997 lag die Inzidenz in Europa bei 5-15 Neuerkrankungen pro Jahr pro 100000 Einwohner, Tendenz steigend. Vor allem Menschen mittleren Alters sind betroffen. Frauen erkranken ca. 2 mal häufiger als Männer mit bevorzugter Lokalisation im Gesicht und an den Beinen. Das Melanom des Mannes erscheint vor allem in oberen Rumpfpartigen.

Die Ätiopathogenese ist noch relativ unbekannt. Man diskutiert eine genetische Disposition, die an das HLA- System gebunden ist (besonders HLA-A8 und HLA-DR4) und autosomal dominant mit reduzierter Penetranz vererbt wird. Bewiesen dabei ist aber nur die Tatsache, daß das Erkrankungsrisiko bei Familien mit manifestem Melanom größer als in der Normalbevölkerung ist.

Auch der Sonneneinstrahlung wird eine wichtige Bedeutung in der Entstehung des Melanoms beigemessen. Man nimmt an, daß die traumatische Sonnenbelastung in der Kindheit wesentliche Auswirkungen auf die Entstehung hat.

Bei 50% der Patienten erscheint das Melanon auf klinisch normaler Haut. In 5% der Fälle entwickelt es sich, vor allem bei älteren Patienten, auf dem Boden einer Lentigo maligna. 30% der Patienten geben an, daß sich der Tumor auf dem Boden eines Nävus gebildet hat. Traumatische Irritationen, Entzündungen und unsachgemäße Behandlungen pigmentierter Nävizellnävi sollen hier bei der Pathogenese der Melanome eine Rolle spielen.

Klinisch können wir folgende Melanomentypen unterscheiden:

- Superfiziell spreitendes Melanom.

Besonders im Rumpfbereich bildet sich dieses Melanom, das eine relativ kurze Anamnese (1-5 Jahren) hat, aus. Es erweist sich als ein ovaler Herd, der sich gegenüber der Umgebung scharf, teilweise bogig abgrenzt, und dessen Rand geringfügig erhaben ist. Typisch ist die farbliche Scheckung des Herdes. Die Prognose bei kleinen Herden ist relativ günstig.

- Noduläres Melanom.

Die Anamnese ist sehr kurz (Monate), die Prognose meist ungünstig. Hier kommen 2 Formen vor: entweder ein halbkugeliger Knoten, der gleichmäßig blauschwarz ist, oder ein flach wachsender, beetartig über das Hautniveau erhabener und scharf abgegrenzter Herd.

- Lentigo-maligna-Melanom.

Dieser Herd entwickelt sich auf dem Boden einer seit Jahren bestehenden Lentigo maligna, meist im Gesicht oder am Unterschenkel bei älteren Frauen. Typisch ist die bunte Scheckung, ungleiche Konfiguration und die unscharfe Begrenzung.

- Akrolentiginöses Melanom.

Dieser Typ entwickelt sich auf den Handinnenflächen und Fußsohlen sowie an den Phalangen auf dem Boden einer lentigoartigen Veränderung. Auch die Melanome der Schleimhäute entsprechen meist diesem Typ. Klinisch ähneln sie dem Lentigo-maligna-Melanom.

Volumen und Eindringtiefe des Primärtumors sind sehr bedeutsam für die Prognose des Melanoms. Die Eindringtiefe wird durch die Clark bzw. Breslow Einteilung angegeben. Dabei wird durch die Breslow-Einteilung die Eindringtiefe in mm angegeben. Clark et al. [15] haben eine prognostisch-histologische Klassifikation der Eindringtiefen entwickelt. Und so bedeutet:

- **Clark 1:** Tumorzellen durchbrechen nicht die Basalmembran,
- **Clark 2:** Tumorzellen durchbrechen die Basalmembran, Infiltration bis zum Stratum papillare

- **Clark 3:** Infiltration bis zu der Grenze zwischen Stratum papillare und Stratum reticulare
- **Clark 4:** Infiltration bis zum Übergang von Stratum reticulare zu den Kollagenfasern
- **Clark 5:** Invasion bis zum subcutanen Fettgewebe

Das maligne Melanom metastasiert sehr früh, meistens lymphogen. Die Hautmetastasierung erfolgt zunächst lymphogen in die benachbarten Hautareale (Satellitenmetastasen) oder den Hautbereich zwischen dem Primärtumor und den regionären Lymphknoten (In-Transit-Metastasen). Die regionären Lymphknotenmetastasen zeigen sich als harte, indolente Knoten, die später verbacken können.

Relativ spät erfolgt die hämatogene Metastasierung meist in Lungen, Leber oder Gehirn.

Nach einer Excision des Primärtumors zeigt sich die Progression des Tumors in 80% der Fälle innerhalb der ersten 3 Jahre. Die Allgemeinsymptomatik, die für die Malignommetastasierung typisch ist, erscheint beim Melanom erst ziemlich spät.

Bezüglich der Klinik des malignen Melanoms unterscheidet man 3 Stadien:

- **Stadium 1:** Primärtumor ohne regionale Lymphknotenmetastasen
- **Stadium 2:** Primärtumor mit regionalen Lymphknotenmetastasen oder In-Transit-Metastasen
- **Stadium 3:** Primärtumor mit hämatogenen oder lymphogenen Fernmetastasen

Zur Beschreibung des Stadiums kann man auch die TNM Klassifikation benutzen. Und so bedeutet [49] :

- **T1** Primärtumordicke  $\leq 1,0$  mm
- **T2** Primärtumordicke 1,01-2,0 mm
- **T3** Primärtumordicke 2,01-4,0 mm
- **T4** Primärtumordicke  $\geq 4,0$  mm
- **N1** 1 Lymphknoten befallen

- **N2** 2-3 Lymphknoten befallen
- **N3** 4 oder > Lymphknoten befallen
- **M1** ferne subkutane Metastase oder Lymphknotenmetastase
- **M2** Lungenmetastase
- **M3** alle anderen viszeralen oder Fernmetastasen

Zur Determination des Stadiums und des TNM-Stadiums bei einem Melanompatienten ist eine genaue körperliche Untersuchung, einschließlich Röntgenuntersuchung, Sonographie und Computertomographie erforderlich, um die Fernmetastasen zu erfassen.



## **1.1.2 Therapie des malignen Melanoms**

### **1.1.2.1 Therapie des Primärtumors**

Die Methode der Wahl ist die Excision mit einem Sicherheitsabstand je nach der Tumordicke. Bei einer kleinen Tumordicke wird als Sicherheitsabstand 1 cm gewählt, bei dickeren Tumoren ( $>0.76$  mm) 3 cm, um Lokalrezidive zu vermeiden. Die Excisionen erfolgen in die Tiefe bis zu der Muskelfaszie. Erfolgt die Excision in toto und können keine Metastasen nachgewiesen werden, so werden die Patienten 10 Jahre in 3-, später in 6-monatigen Abständen klinisch kontrolliert. Einmal im Jahr erfolgt die sonographische Untersuchung der Lymphknoten und des Abdomens und die Röntgenuntersuchung.

In 1996 wurde eine Studie einer amerikanischen Arbeitsgruppe unter Leitung von Prof. J. Kirkwood publiziert, in der die Rolle des Interferons alpha-2b untersucht wurde [36]. Kirkwood konnte in seiner prospektiven Studie nachweisen, daß die Hochdosis-Interferon-alpha-2b-Therapie die rezidivfreie Zeit und die Überlebenszeit verlängert. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 46%, im Vergleich zu 37% in der Kontrollgruppe, wobei 37% der mit Interferon behandelten Patienten rezidivfrei waren (im Vergleich zu 26% der Kontrollgruppe). Seitdem wird vor allem bei den high-risk Melanomen, ab einer Tumordicke von 1,5 mm oder/und bei regionären Metastasen eine Interferon-Therapie empfohlen [29].

### **1.1.2.2 Therapie der Lymphknotenmetastasen**

Beim Befall der regionären Lymphknoten ist eine radikale Lymphknotendisektion der drainierenden Lymphknotenstationen durchzuführen. Weiterhin sollte geprüft werden, ob eine adjuvante Therapie z.B. in Form von Nachbestrahlung der Lymphknoten oder Interferon-Therapie in Frage kommt.

### **1.1.2.3 Therapie der Fernmetastasen**

Das Ziel der Therapie in diesem Stadium liegt vor allem in der Reduktion der Tumormasse. Dieser palliativen Zielsetzung dienen die Chirurgie, Chemo- und Strahlentherapie. Die solitären Metastasen in der Leber oder Lunge sollten operativ entfernt werden, beim disseminierten Befall in den Weichteilen kann eine Chemotherapie durchgeführt werden. ZNS und Knochenmetastasen können bestrahlt werden.

Natürlich sollte in diesem Stadium bei der Auswahl der Therapie die Belastung des Patienten und der Nutzen der Therapie gut abgewogen werden.

## **1.2      Adjuvante Bestrahlung des malignen Melanoms**

Viele Jahre lang wurde das maligne Melanom in der Literatur für einen radioresistenten Tumor gehalten. Man konnte den Nutzen der Bestrahlung nicht nachweisen und wenn, dann nur bei dem palliativen Therapieansatz. Zwar wurden Studien durchgeführt, in denen adjuvante Bestrahlung nach der Lymphknotendisektion angewandt wurde, jedoch ohne Erfolg [1]. Heute weiß man, daß die Strahlentherapie, die damals benutzt wurde, sehr primitiv und keinesfalls vergleichbar mit der modernen Bestrahlung ist. Trotzdem ist die Strahlentherapie durch diese Überzeugungen und Misserfolge in den Versuchen in den Hintergrund gerückt, und die Chirurgie stellte lange Zeit die alleinige Therapie dar.

Die kurative Therapie setzt auch heute eine frühzeitige Erkennung und chirurgische Excision des Melanoms im Gesunden voraus. Bei kleinen Primärläsionen kann eine 10-Jahres-Überlebensrate von 95% erreicht werden [16, 21]. Anders stellt sich die Situation beim regionären Lymphknotenbefall dar. Bei einem klinischen Verdacht wird die regionäre Lymphknotendisektion notwendig. Leider haben Patienten mit Lymphknotenfiliae, auch wenn die Lymphknoten ausgeräumt werden, eine sehr schlechte Prognose. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt je nach Autor bei 28-42%, die 10-Jahres-Überlebensrate bei 15-42% [4, 17, 24, 53]. Sehr oft werden bei der Disektion Mikrometastasen übersehen, so daß die regionäre Rezidivrate bei 50% liegt [7, 10, 11, 41, 42, 43]. Besonders die Patienten mit einem regionären

Lymphknotenrezidiv haben laut Miller et al. [40] eine infauste Prognose. Ang et al. [2] berichten, daß die unkontrollierte lokale Ausbreitung des Melanoms Blutungen, Infektionen oder Ulcerationen des Tumors verursachen kann. Zusätzlich kann sie zu Ödemen, Drucksymptomatik, Schmerzen, Plexusschäden und damit zu Paralysen führen. Storm und Ross [50] behaupten ferner, daß die chirurgischen Interventionen in solchen Fällen auch zur Verschlechterung der Prognose beitragen. Deshalb ist es wichtig, den regionären Rezidiven des Melanoms nach der Dissektion vorzubeugen und damit die Lebensqualität der Patienten zu verbessern [50].

Bestimmte Faktoren begünstigen den schlechten Krankheitsverlauf und die regionäre Rezidivrate nach der Dissektion. Besonders unvorteilhaft ist die Prognose und das Risiko des regionären Lymphknotenrezidivs beim Befall von Lymphknoten im Zervikalbereich, mehr als 3 Lymphknoten, extrakapsulärer Ausbreitung und Knoten größer als 3 cm [39]. Patienten mit diesen Risikofaktoren sollte man deswegen eine adjuvante Therapie anbieten. Unglücklicherweise gab es bis jetzt beim malignen Melanom keine nachgewiesene adjuvante Therapieform, von der die Patienten profitieren würden. Seit Neustem wird die Interferontherapie als die wirkungsvollste adjuvante Therapie angewandt, da man in prospektiven Studien nachweisen konnte, daß Interferon die Überlebensrate und die rezidivfreie Zeit der Patienten verlängert [26, 29, 36].

In letzter Zeit wurden vermehrt Studien durchgeführt, bei denen nach der Lymphknotendissektion eine adjuvante Strahlentherapie durchgeführt wurde [9,19,27]. Die Meinungen zu dieser Therapie sind kontrovers. Die Bestrahlung soll bei den Melanompatienten die Rate der regionären Lymphknotenrezidive senken, bei manchen Autoren bis auf 10% [3]. Obwohl die Therapie keinen Einfluss auf die Überlebensrate hat, profitieren die Patienten von ihr, weil sie die lokale Ausbreitung des Melanoms und deren Komplikationen (Ulzeration, Schmerzen u.s.w.) verhindert [50].

Leider findet man zu diesem Thema sehr wenige Berichte, da das maligne Melanom lange Zeit für radioresistent gehalten wurde. Die meisten Studien sind retrospektiv, es existiert nur ein prospektiver Versuchsansatz [20].

Auch in der Wilhelm-Conrad-Röntgen-Klinik der Justus-Liebig-Universität in Gießen wird die adjuvante Bestrahlung nach der Lymphknotendissektion seit Jahren

angewendet. Diese Therapie wird vor allem den Melanompatienten mit der Befundkonstellation: mehrere befallene Lymphknoten und extrakapsuläre Ausbreitung empfohlen.

In dieser Studie werden die Ergebnisse der Bestrahlungstherapie der Wilhelm-Conrad-Röntgen-Klinik der Universität Gießen zusammengefasst und mit alleiniger Dissektion verglichen. Darüber hinaus werden die Einflussfaktoren auf die Prognose der Melanompatienten nach der Lymphknotendissektion untersucht. Diese sollten uns helfen, die Patienten zu ermitteln, denen man nach der Lymphknotendissektion eine adjuvante Therapie anbieten sollte.

## **2 Fragestellungen**

1. Welche Faktoren beeinflussen das Risiko eines regionären Lymphknotenrezidivs und die Überlebenszeit der Patienten nach einer therapeutischen Lymphknotendisektion?

Bei dieser Frage wurden zunächst die Patienten der Kontrollgruppe geprüft, da sie nicht nachbestrahlt wurden. Folgende Einflussfaktoren wurden getestet:

- Geschlecht,
- Alter,
- Histologie,
- Lokalisation,
- Dicke und
- Clark-Level des Primärtumors,
- Anzahl der positiven Lymphknoten im Dissektat,
- extrakapsuläre Ausbreitung des Tumors,
- zeitlicher Abstand zwischen Primärexcision und Lymphknotendisektion
- TNM-Stadium.

Die Zielgrößen, die untersucht wurden, waren :

- regionale Lymphknotenrezidive,
- alle Rezidive (Lokalrezidive, regionäre Lymphknotenrezidive und Fernmetastasen) und
- Überlebenszeiten.

2. Wie sieht der Krankheitsverlauf der Patienten nach der Lymphknotendisektion ohne und mit adjuvanter Bestrahlung aus?

Gibt es statistische Unterschiede?

Wie viele Patienten ohne oder mit adjuvanter Bestrahlung erleiden ein regionäres Lymphknotenrezidiv und wann?

Wie viele Patienten bekommen ein Rezidiv (im Bereich des Primärtumors, der regionären Lymphknoten oder als Fernmetastasen in anderen Organen) und wann?

Wie sieht die 1,2,3...-Jahres-Überlebensrate in beiden Gruppen aus?

**3.** Welche Nebenwirkungen erleiden die Patienten nach einer Lymphknotendissektion mit und ohne adjuvante Bestrahlung?

Gibt es Unterschiede zwischen den beiden Therapien bezüglich der Nebenwirkungsrate?

### **3 Patienten/Methodik**

#### **3.1 Allgemeine Charakterisierung der beobachteten Kranken**

##### **3.1.1 Erfassung des Krankengutes**

In der vorliegenden Studie wurden die Krankengeschichten der Melanompatienten retrospektiv ausgewertet. Die Akten der Patienten stammen entweder aus dem Zentrum für Dermatologie und Andrologie oder der Wilhelm-Conrad-Röntgen-Klinik der Justus-Liebig-Universität in Gießen.

In den Jahren 1985 bis 1996 wurden in der Wilhelm-Conrad-Röntgen-Klinik 117 Patienten mit malignem Melanom registriert, die sich einer strahlentherapeutischen Behandlung der Lymphknoten nach einer Lymphknotendissektion in der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie unterzogen haben. Die Dissektate wurden in dem Institut für Pathologie der Universitätsklinik untersucht.

Diese Patienten litten an Stadium 2 bzw. Stadium 3 des malignen Melanoms. Der Krankheitsverlauf der Patienten wurde vom Beginn der Therapie über Jahre hin kontrolliert. Im Anschluss an die Strahlentherapie kamen die Patienten noch regelmäßig zur Nachuntersuchung, die sofort nach der Bestrahlung sogar bis zu einmal in der Woche stattfand. Danach wurden engmaschige Kontrollen, meist alle 3 Monate, durchgeführt, später kamen die Patienten seltener, alle 6 Monate oder einmal im Jahr, zur Nachuntersuchung. Die Krankenakten der Patienten befanden sich entweder in der Strahlenklinik oder, wenn die Bestrahlung schon länger zurück lag, in dem Zentralarchiv der Universitätsklinik Gießen. Über das Schicksal der Kranken, die nicht mehr zur Nachuntersuchung erschienen sind, gaben uns Hausärzte oder weiterbehandelnde Fachärzte Auskunft.

Aus diesem Patientenkollektiv bildeten wir unsere Bestrahlungsgruppe.

Für die Auswahl der Bestrahlungsgruppe waren folgende Ausschlusskriterien wichtig:

Es kamen nur Melanompatienten in Frage, bei denen vorher eine Lymphknotendissektion und anschließend eine adjuvante Strahlentherapie in unserer Universitätsklinik durchgeführt wurde. Die Histologie der

Lymphknotendissectate war in unserer Studiengruppe stets positiv, d.h. mindestens ein Lymphknoten des Dissektats war vom Melanom infiltriert. Die Patienten befanden sich im Stadium 2 der Krankheit, d.h. sie hatten keine Fernmetastasen. Darüber hinaus wurden die Patienten mit Satellitmetastasen ausgeschlossen, da man in diesen Fall eine andere Bestrahlung durchführt. Schließlich musste bei den Patienten ein zweites Malignom ausgeschlossen werden.

Mit diesen Auswahlkriterien wurden aus den 117 Patienten 42 determiniert, die an unserer Studie als Bestrahlungsgruppe teilnahmen.

Unsere Kontrollgruppe beinhaltete an malignen Melanomen erkrankte Patienten, bei denen eine Lymphknotendisektion in der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie der Universitätsklinik ohne weitere adjuvante Bestrahlung durchgeführt worden ist. In der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie in Gießen wurden zwischen 1986 und 1996 Lymphknotendisektionen an 423 Patienten vorgenommen. Bei diesen Patienten bestand ein Verdacht auf Lymphknotenmetastasen, der dann durch die histopathologische Untersuchung des Dissektats in dem Institut für Pathologie der Universitätsklinik zum Teil bestätigt wurde. Der Krankheitsverlauf dieser Patienten wurde über Jahre in der Tumorambulanz des Zentrums für Dermatologie und Andrologie der Universitätsklinik in Gießen unter der Leitung von Dr. Schmitt kontrolliert. Nach der anfänglichen engmaschigen Kontrollen (bis zu einmal in der Woche), wurden die Patienten später alle 3 Monate bis zu einmal im Jahr nachuntersucht. Die Krankenakten befanden sich in der Tumorambulanz des Zentrums für Dermatologie und Andrologie oder in dem Archiv der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie der Universität Gießen.

Auch über diese Patienten informierten uns die Hausärzte oder die weiterbehandelnden Fachärzte, wenn sie nicht zu den Nachuntersuchungen in der Tumorambulanz erschienen sind.

Für die Auswahl in die Kontrollgruppe galten die gleichen Voraussetzungen wie für die Bestrahlungsgruppe: mindestens eine Metastase im Dissektat, kein zweites Malignom, keine Fernmetastasen und keine Satellitenmetastasen. Außerdem sollte die Dissektion in unserer Universitätsklinik durchgeführt worden sein. Auf diese



Weise haben wir 68 Patienten gefunden, die in die engere Auswahl für die Teilnahme an der Studie kamen. Die Krankenakten dieser Patienten wurden sorgfältig studiert und bezüglich bestimmter Faktoren verglichen. Uns interessierte vor allem die Anzahl der Lymphknotenmetastasen und die Ausdehnung über die Lymphknotenkapsel. Unser Ziel war, Patientenpaare (matched pairs) zu bilden, die jeweils aus einem bestrahlten und einem nicht bestrahlten Patienten bestanden. Diese Paare sollten sich bezüglich der Einflussfaktoren: Anzahl der Lymphknotenmetastasen und extrakapsuläre Ausbreitung ähneln. Auf diese Weise wurden aus diesem Patientengut 42 Patienten ausgewählt, die jeweils zu bestimmten bestrahlten Patienten das Pendant darstellten, und damit unsere Kontrollgruppe bildeten.

### 3.1.2 Alters- und Geschlechtverteilung in den Gruppen

Das maligne Melanom kommt in allen Altersstufen vor. Diese Tatsachen spiegelten unsere Studiengruppen wider.

Man kann aus der Tabelle 3.1.1. entnehmen, daß unsere Patienten zwischen 20 und 80 Jahre alt waren. Allerdings war eine Häufung der Krankheit zwischen dem 40. und dem 80. Lebensjahr zu sehen. Das durchschnittliche Alter der Patienten bei der Lymphknotendisektion betrug 56 Jahre, der Median lag bei 54 Jahren. Der jüngste Patient war 25, der älteste 83 Jahre alt. Es fanden sich insgesamt, wie aus der Tabelle 3.1.1. ersichtlich, 39 (46%) weibliche und 45 (54%) männliche Patienten.

Das durchschnittliche Alter in der Bestrahlungsgruppe lag bei 56 Jahren, der Median betrug 54 Jahre. Der älteste Patient war 83, der jüngste 25 Jahre alt. Die Gruppe bestand aus 20 (48%) Frauen und 22 (52%) Männern.

In der Kontrollgruppe lag das mittlere Alter bei 55, der Median war 55. Die Altersspanne lag zwischen 25 und 79. 19 (45%) Frauen und 23 (55%) Männer bildeten diese Gruppe.

### 3.1.3 Lokalisation des Primärtumors

Bei der Lokalisation des Primärtumors wurden folgende Gruppen festgesetzt: Kopf und Hals, obere Extremität, untere Extremität und Rumpf (s. Tab. 3.1.2).

In beiden Gruppen zusammen fand man 35 Patienten mit Primärtumor an der unteren Extremität (42%), 17 mit Primärtumor an der oberen Extremität (20%), 5 im Bereich Kopf/ Hals (6%) und 27 mit Primärtumor am Rumpf (32%).

Betrachtet man isoliert die Bestrahlungsgruppe, so waren hier 13 Patienten mit Primärtumor an der unteren Extremität (31%), 10 an der oberen Extremität (24%), 14 am Rumpf (33%) und 5 im Bereich Kopf/ Hals (12%).

In der Kontrollgruppe fand man 22 Patienten mit Melanom an der unteren Extremität (52%), 7 an der oberen Extremität (17%), 13 am Rumpf (31%) und 0 im Kopf/Hals Bereich (0%).

### 3.1.4 Histologie des Primärtumors

Alle Patienten unserer Studie unterzogen sich einer Excision des Primärtumors. Bei allen Patienten war die Histologie des Primärtumors eindeutig zuzuordnen. Darüber hinaus wurden bei allen Patienten die Dicke und der Clark Level des Primärtumors determiniert.

In der Gesamtheit wurden 55 superfiziell spreitende Melanome (SSM), (65%), 23 noduläre Melanome (NM), (27 %), 4 akrolentiginöse Melanome (ALM) ( 5%), und 2 Lentigo maligna Melanome (LMM)( 2%) festgestellt (s. Tab. 3.1.2.).

Zu der Bestrahlungsgruppe gehörten 28 Patienten mit superfiziell spreitendem Melanom (67%), 12 Patienten mit nodulärem Melanom (29%) und jeweils 1 Patient mit akrolentiginösem und Lentigo maligna Melanom (2%).

Die Kontrollgruppe setzte sich aus 27 Patienten mit superfiziell spreitendem (64%), 11 Patienten mit nodulärem (26%), 3 Patienten mit akrolentiginösem (7%) und 1 Patienten mit Lentigo maligna Melanom (2%) zusammen.

### 3.1.5 Dicke des Primärtumors

Aus den Krankenakten der Patienten wurden die Dicke des Primärtumors entnommen. Diese reichte von 0,46 mm bis 11 mm. Die durchschnittliche Dicke des Tumors aller Patienten betrug 3,3 mm, der Median lag bei 2,6 mm. Die genaueren Daten können aus der Tabelle 3.1.1. entnommen werden. Wie man sieht, wurde die Dicke zwischen 1 und 3 mm besonders oft beobachtet.

Bei der Bestrahlungsgruppe lag die durchschnittliche Dicke bei 3,1 mm, der Median betrug 2,5 mm. Die Spanne der Dicke erstreckte sich von 0,46 bis 11 mm.

Bei der Kontrollgruppe bewegte sich die Dicke zwischen 0,5 und 12 mm. Der Mittelwert der Dicke war 3,4 mm. Der Median betrug 2,9 mm. Die Tabelle 3.1.1. macht die Verteilung der Dicke in den beiden Gruppen deutlich.

### 3.1.6 Clark-Level des Primärtumors

Neben der Dicke des Primärtumors wurde auch der Clark-Level bestimmt. Dieser variierte in beiden Gruppen zwischen 2 und 5. Meistens wurde aber Clark 4 beobachtet. In der Gesamtheit wurden 4 mal Clark 2 (5%), 23 mal Clark 3 (27%), 45 mal Clark 4 (54%) und 12 mal Clark 5 (14%) determiniert. Die Prozentangaben sind aus der Tabelle 3.1.2. zu entnehmen.

In der Bestrahlungsgruppe verteilten sich die Clark-Level folgendermaßen: 3 Patienten mit Clark 2 (7%), 9 Patienten mit Clark 3 (21%), 25 Patienten mit Clark 4 (60%) und 4 Patienten mit Clark 5 (12%).

Die Kontrollgruppe wies folgende Verteilung auf: 1 Patient mit Clark 2 (2%), 14 Patienten mit Clark 3 (33%), 20 Patienten mit Clark 4 (48%) und 7 Patienten mit Clark 5 (17%).

### 3.1.7 Zeitlicher Abschnitt zwischen der Diagnose und Lymphknotenfiliae

Alle Patienten der beiden Gruppen bekamen Lymphknotenfiliae. Zum Teil wurden die Filiae schon bei der Erstdiagnose beobachtet, in den meisten Fällen traten sie erst später auf. Die Tabelle 3.1.2. gibt Auskunft über die Verteilung der Zeitspannen zwischen der Primärdiagnose und Lymphknotendissektion. Im Mittel vergingen bis zum Auftreten von Lymphknotenfiliae 12 Monate, der Median lag bei 4 Monaten, die Zeitspanne reichte von 0 (schon bei der Erstdiagnose) bis 132 Monate.

In der Bestrahlungsgruppe erlitten die Patienten im Durchschnitt 19 Monate nach ihren Erstdiagnosen ein Lymphknotenrezidiv, der Median betrug 10 Monate, die Zeitspanne lag zwischen 0 und 132 Monaten. Bei 11 Patienten ( 26%) wurden Lymphknotenfiliae bei der Erstdiagnose festgestellt. 14 Melanompatienten ( 33 %) bekamen Metastasen innerhalb der ersten 12 Monate.

In der Kontrollgruppe beobachtete man im Mittel 1 Monat nach der Erstdiagnose das Vorkommen der Lymphknotenmetastasen, der Median lag bei 0,5 Monaten, die Zeitspanne reichte von 0 bis 48 Monaten. 21 Patienten (50%) hatten schon bei der Erstdiagnose Lymphknotenfiliae. Während des 1. Jahres erlitten 12 Patienten (29%) ein Lymphknotenrezidiv.

### 3.1.8 Anzahl der Lymphknotenfiliae und Kapselinfiltration

Im Anschluss an die Lymphknotendissektion wurde immer eine histologische Untersuchung des Dissektats durchgeführt. Interessant für die Studie war vor allem die Anzahl der befallenen Lymphknoten und die Frage, ob die Lymphknotenkapsel perforiert oder sogar das umgebende Fettgewebe infiltriert war. Teilweise war die exakte Anzahl der befallenen Lymphknoten des Dissektats nicht determinierbar, deshalb unterschieden wir in der Studie zwischen einem bzw. mehr als einem infiltrierten Lymphknoten. Schließlich wurde erfasst, ob eine Perforation der Lymphknotenkapsel vorlag.

Zusammenfassend gab es in den beiden Gruppen 43 Patienten mit 1 Lymphknotenfiliae (51%) und 41 Patienten mit mehr als 1 Lymphknotenmetastase

(49%). Davon war die Lymphknotenkapsel in der Gruppe der Patienten mit 1 Filia bei 4 Kranken perforiert (9%), während sie in der Gruppe mit mehr als 1 Filia bei 10 Patienten durchbrochen war (24%). Insgesamt wurde Kapselperforation 16 mal beobachtet (19% der Gesamtheit) (s. Tab. 3.1.3.).

In der Bestrahlungsgruppe beobachtete man 22 Patienten mit 1 Lymphknotenmetastase (52%), davon 3 mit Kapselperforation. Die restlichen 20 Patienten hatten mehr als 1 Metastase (48%), wovon bei 6 Personen die Kapsel durchbrochen war. Kapselperforation wurde in der Gruppe bei 9 Personen festgestellt (21%).

Die Kontrollgruppe setzt sich aus 21 Patienten mit jeweils 1 Lymphknotenmetastase (50%) und 21 Patienten mit mehr als 1 Filia (50%) zusammen. Man beschrieb eine Kapselperforation bei 3 Patienten mit 1 Filia und bei 4 Patienten mit mehr als 1 Lymphknotenmetastase. In der gesamten Kontrollgruppe hatten 7 Patienten (17%) Kapselperforationen.

### 3.1.9 TNM Stadium der Patienten

Vor der Lymphknotendisektion wurde das TNM Stadium ermittelt. Alle Patienten hatten Lymphknotenfiliae, aber keine Fernmetastasen, deshalb ergab sich bei allen Patienten das Stadium pN1-3M0, je nachdem, wie viele Lymphknoten befallen waren. Da wir in unserer Studie nur zwischen einem bzw. mehr als einem befallenen Lymphknoten unterschieden haben, ergab sich hier keine exakte N-Einteilung (deshalb auch die Beschriftung pTxpN1-3M0).

T verteilte sich auf die Patienten folgendermaßen: 11 Patienten litten an Stadium pT2pN1-3M0 (13%), 45 Patienten an Stadium pT3pN1-3M0 (54%) und 28 Patienten an Stadium pT4pN1-3M0 der Krankheit (33%) (s.Tab. 3.1.3.).

In der Bestrahlungsgruppe beobachtete man 6 Kranke mit pT2pN1-3M0 (14%), 28 Patienten mit T3pN1-3M0 (67%) und 8 Patienten mit pT4pN1-3M0 (19%).

Die Kontrollgruppe bestand aus: 5 Patienten mit pT2pN1-3M0 (17%), 17 Patienten mit pT3pN1-3M0 (40%) und 20 Patienten mit pT4pN1-3M0 (48%).

	Gesamt		Bestrahlungsgruppe		Kontrollgruppe	
	N	%	N	%	N	%
<b>Patientenanzahl</b>	<b>84</b>	<b>100%</b>	<b>42</b>	<b>100%</b>	<b>42</b>	<b>100%</b>
<b>Geschlecht</b>						
weiblich	39	46%	20	48%	19	45%
männlich	45	54%	22	52%	23	55%
<b>Altersstufen</b>						
0-10	0	0%	0	0%	0	0%
10-20	0	0%	0	0%	0	0%
21-30	6	7%	3	7%	3	7%
31-40	6	7%	4	10%	2	5%
41-50	18	21%	10	24%	8	19%
51-60	23	27%	10	24%	13	31%
61-70	17	20%	9	21%	8	19%
71-80	13	15%	6	14%	7	17%
81-90	1	1%	0	0%	1	2%
<b>Dicke</b>						
<1mm	7	8%	4	10%	3	7%
1-2mm	25	30%	11	26%	14	33%
2-3mm	19	23%	13	31%	6	14%
3-4mm	9	11%	5	12%	4	10%
4-5mm	8	10%	2	5%	6	14%
5-6mm	9	11%	4	10%	5	12%
6-7mm	4	5%	2	5%	2	5%
>7mm	3	4%	1	2%	2	5%

Tabelle 3.1.1: Verteilung der Faktoren in der Bestrahlungs- und der Kontrollgruppe

	<b>Gesamt</b>		<b>Bestrahlungsgruppe</b>		<b>Kontrollgruppe</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Lokalisation</b>						
Untere Extremität	35	42%	13	31%	22	52%
Rumpf	27	32%	14	33%	13	31%
Obere Extremität	17	20%	10	24%	7	17%
Kopf/ Hals	5	6%	5	12%	0	0%
<b>Histologie</b>						
SSM	55	65%	28	67%	27	64%
Nod M	23	27%	12	29%	11	26%
ALM	4	5%	1	2%	3	7%
LMM	2	2%	1	2%	1	2%
<b>Clark-Level</b>						
2	4	5%	3	7%	1	2%
3	23	27%	9	21%	14	33%
4	45	54%	25	60%	20	48%
5	12	14%	5	12%	7	17%
<b>Zeitspanne *</b>						
0 Monate	32	38%	11	26%	21	50%
<12 Monate	26	31%	14	33%	12	29%
<24 Monate	13	15%	7	17%	6	14%
<36 Monate	4	5%	3	7%	1	2%
<48 Monate	5	6%	3	7%	2	5%
<60 Monate	1	1%	1	2%	0	0%
>60 Monate	3	4%	3	7%	0	0%

**Tabelle 3.1.2: Verteilung der Faktoren in der Bestrahlungs- und der Kontrollgruppe, \*)**  
**Zeitspanne zwischen der Primärdiagnose und den Lymphknotenmetastasen**

	<b>Gesamt</b>		<b>Bestrahlungsgruppe</b>		<b>Kontrollgruppe</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>LK-Anzahl</b>						
1	43	51%	22	52%	21	50%
>1	41	49%	20	48%	21	50%
<b>Kapselperforation</b>						
perforiert	16	19%	9	21%	7	17%
nicht perforiert	68	81%	33	79%	35	83%
<b>TNM-Stadium</b>						
pT2pN1-3M0	11	13%	6	14%	5	12%
pT3pN1-3M0	45	54%	28	67%	17	40%
pT4pN1-3M0	28	33%	8	19%	20	48%

Tabelle 3.1.3: Verteilung der Faktoren in der Bestrahlungs- und der Kontrollgruppe,



## **3.2 Methoden**

### **3.2.1 Therapie vor der Bestrahlung**

Die Primärtherapie der Melanome unserer Studienpatienten wurde in den meisten Fällen in dem Zentrum für Dermatologie und Andrologie der Universität Gießen durchgeführt. Die Patienten, die ein auffälliges Muttermal entdeckten, wurden von ihren Hautärzten, eventuell nach einer vorhergehenden Excision, in die Hautklinik überwiesen. Dort wurden die Patienten auf regionale Lymphknotenfiliae und Fernmetastasen untersucht. Falls Lymphknotenfiliae durch Palpation oder sonografisch entdeckt wurden, wurde eine Excision bzw. Nachexcision und Lymphknotendisektion in der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie der Universität Gießen durchgeführt (en bloc Operation).

Bei negativem Lymphknotenstatus wurde nur eine Excision bzw. Nachexcision in der Hautklinik durchgeführt.

Anschließend wurden die Patienten in der Tumorambulanz des Zentrums für Dermatologie und Andrologie der Universität Gießen betreut und nachuntersucht. Beim späteren Auftreten von Lymphknotenfiliae wurden diese in der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie der Universität Gießen mit Hilfe der Lymphknotendisektion entfernt.

Anschließend an die Dissektion ergab die histologische Untersuchung die Anzahl der befallenen Lymphknoten und evt. die extrakapsuläre Ausbreitung.

Im Gegensatz zu der Kontrollgruppe wurden die Patienten aus der Bestrahlungsgruppe danach adjuvant bestrahlt, im Mittel 5 Wochen nach der Dissektion. Im Anschluss an die Bestrahlung erfolgten die Nachuntersuchungen im Abstand von 3 Monaten in der Wilhelm-Conrad-Röntgen-Klinik.

Die Patienten der Kontrollgruppe wurden nach der Dissektion in der Tumorambulanz des Zentrums für Dermatologie und Andrologie der Universität Gießen im Mittel alle 3 Monate nachkontrolliert.

### 3.2.2 Bestrahlungstherapie

Die Bestrahlung erfolgte je nach Lage des Zielgebietes mit Cobalt-60-Gammastrahlung, schnellen Elektronen unterschiedlicher Energie oder mit Photonen mit der Wellenlänge XE 6 oder XE 18 (ultraharte Röntgenstrahlen). Bei der Therapie tiefliegender Regionen wurde eine CT-gestützte Planung in mehreren Ebenen durchgeführt. In Einzeldosen von 1,8 bis 3,0 Gy wurden bei meist 4-5 Fraktionen pro Woche insgesamt 46,0 bis 55,0 Gy bestrahlt.

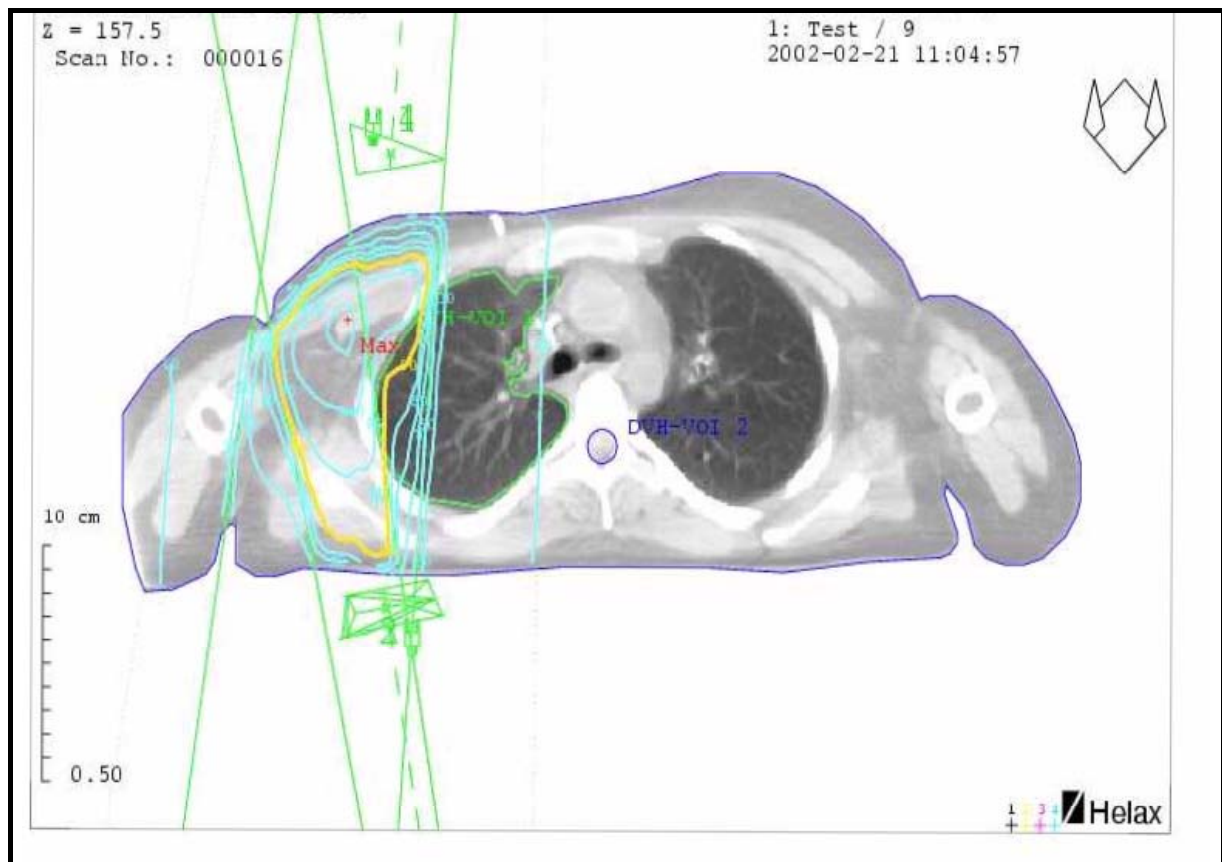


Abbildung 3.2.1.: Bestrahlungsplan der Axilla bei malignem Melanom

### 3.2.3 Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit der Unterstützung der Arbeitsgruppe Statistik am Institut für Medizinische Informatik des Klinikums der Justus- Liebig- Universität unter der Aufsicht von Herrn Dr. Bödeker durchgeführt. In unserer Studie, in der die Daten vorhandenen Datenbanken entnommen wurden, wurden als Zielgrößen:

1. die Zeitspanne vom Auftreten der Lymphknotenmetastasen bis zum Auftreten eines regionären Lymphknotenrezidivs,
2. die Zeitspanne vom Auftreten der Lymphknotenmetastasen bis zum Auftreten eines Rezidivs (Lokalrezidivs, regionären Lymphknotenrezidivs oder Fernmetastasen) (rezidivfreie Zeit),
3. die Zeitspanne vom Auftreten der Lymphknotenmetastasen bis zum Eintreten des tumorbedingten Todes (Überlebenszeit)

festgelegt. Als der Zeitpunkt des Auftretens der Lymphknotenmetastasen wurde das Datum der Operation (Lymphknotendisektion) festgelegt. Da ein Ziel der Studie das Auffinden möglicher Einflussfaktoren war, erfolgte die Analyse der Daten im explorativen Sinne. Wie in Kapitel 3.1.1. erläutert, wurden in die Untersuchung Patienten, die im Zeitraum von 1985 bis 1995 in der Strahlenklinik bzw. in der Hautklinik des Justus- Liebig- Universität behandelt wurden, unter bestimmten Voraussetzungen aufgenommen. Die „follow-up-Zeit“, sollte mindestens 3 Jahre betragen.

Bei der Zielvariable Lymphknotenrezidive ergab sich das Problem, die Patienten zu bewerten, die zwar an Melanomfiliae verstorben sind, aber kein regionäres Rezidiv bis zu ihrem Tod erlitten haben. Aus diesem Grund wurde diese Zielvariable immer auf doppelte Weise geprüft. Die erste Annahme war, daß alle am Tumor verstorbenen Patienten kein regionäres Rezidiv erlitten hätten, wenn sie weiter gelebt hätten. Die zweite Annahme ging davon aus, daß die Melanomkranken ein Lymphknotenrezidiv erlitten hätten, wenn sie nicht gestorben wären.

Da in unserer Studie kleine Patientengruppen ausgewertet wurden und viele Patientendaten zensiert waren, wurden Tests angewandt, die diese kleine Zahlen berücksichtigten. Dazu gehörten der Log-Rank und der Wilcoxon Test.

Im Rahmen der ersten Fragestellung ( d.h. welche Faktoren beeinflussen die regionäre Rezidivrate und die Überlebenszeit) wurde nur die Kontrollgruppe untersucht, da bei allen Patienten eine Dissektion ohne adjuvante Therapie durchgeführt wurde, und somit die Strukturgleichheit bei der Auswertung gewährleistet wurde. Alle Einflussfaktoren wie Geschlecht, Alter usw. wurden zunächst univariat geprüft. Als statistische Tests wurden der Log-Rank und Wilcoxon Test angewendet. Die Überlebensraten wurden mit der Kaplan Meier Schätzung ermittelt. Als nächstes wurden die stetigen Variablen wie Alter, Dicke des Primärtumors usw. dichotomisiert, d.h. durch den Median in 2 Klassen geteilt, und noch mal mit Hilfe des Log Rank und Wilcoxon Test auf die Einflussnahme auf die Zielvariablen geprüft.

Die Faktoren Anzahl der befallenen Lymphknoten, Kapseldurchbruch und TNM-Stadium wurden auf Unabhängigkeit mit dem Fisher's Exact Test geprüft. Dieser ergab die Unabhängigkeit der 3 Variablen, die uns als Auswahlvariablen für die Bildung unserer matched pairs dienen sollten.

Die Multivarianzanalyse der 3 Faktoren wurde mit Chi-Quadrat getestet.

Danach bildeten wir die matched pairs zwischen der Bestrahlungs- und Kontrollgruppe. Die Auswahlkriterien waren die Zahl der befallenen Lymphknoten und der Kapselbefall. Das TNM-Stadium wurde nicht mitberücksichtigt, da es laut Literatur als Einflussfaktor keine Rolle zu spielen scheint [ 39, 4, 12].

Als nächstes wurden die Faktoren Anzahl der Lymphknoten und Kapselbefall noch mal als Einflussfaktoren im gesamten Patientengut mit Hilfe der Cox Regression getestet. Dabei wurde auch die Bestrahlung als ein möglicher Einflussfaktor geprüft.

Bei den folgenden Fragestellungen nach der Verteilung der regionären Lymphknotenrezidive, der Rezidive allgemein und der Überlebenszeiten in beiden Gruppen wurden die Unterschiede mit dem Log Rank und Wilcoxon Test geprüft. Die Mediane und die Durchschnittswerte wurden mit der Kaplan Meier Schätzung ermittelt. Darüber hinaus haben wir die Bestrahlung als einen möglichen Einflussfaktor auf die Lymphknotenrezidive, Rezidive und Überlebenszeiten zusätzlich mit der Cox Regression getestet.

Schließlich wurde die Diskrepanz der Nebenwirkungen der beiden Therapien ( mit und ohne Bestrahlung) mit dem Fisher's Exact Test getestet.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Einflussfaktoren auf die Prognose der Patienten nach einer Lymphknotendisektion**

#### **4.1.1 Analyse der Kontrollgruppe**

In der Kontrollgruppe traten 9 regionäre Lymphknotenrezidive nach der Lymphknotendisektion auf. Die meisten regionären Rezidive erschienen innerhalb der ersten 2 Jahre, bei 5 Patienten im ersten Jahr, bei 3 Patienten im zweiten. Nur ein Patient bekam ein regionäres Rezidiv im 3. Jahr (nach 25 Monaten) (s. Tab.4.2.2.). Die mittlere Dauer bis zum Auftreten von Lymphknotenrezidiv betrug 21 Monate (wenn man annimmt, daß alle Verstorbenen kein Rezidiv bekommen hätten, wenn sie weiter gelebt hätten). Der Median war leider aus diesen Daten nicht zu ermitteln, da zu viele Daten zensiert wurden (s. Statistik, 3.2.3.). Unter der Annahme, daß alle an Melanom verstorbenen Patienten beim Weiterleben ein Lymphknotenrezidiv erlitten hätten, betrug der Median 21 Monate, die durchschnittliche Zeit bis zum Lymphknotenrezidiv lag bei 34 Monaten. Die Abbildungen 4.2.1. und 4.2.2. zeigen den Verlauf der Rezidivfreiheitsrate bezüglich der Lymphknotenrezidive unter den beiden Annahmen.

Insgesamt zeigten sich die Rezidive (d.h. am Primärtumor, Lymphknoten oder in Form von Fernmetastasen) zwischen dem 1. und dem 60. Monat nach der Lymphknotendisektion. Die mittlere Dauer bis zur Manifestation der Rezidive lag bei 30 Monaten, der Median betrug 15 Monate. Abbildung 4.2.3. zeigt die Rate der rezidivfreien Patienten innerhalb der ersten 5 Jahre nach der Lymphknotendisektion.

Die Überlebensraten der 42 Patienten sind aus dem Abbildung 4.2.4. zu entnehmen. Man beobachtete einen Median von 37 Monaten, die durchschnittliche Überlebenszeit lag bei 40 Monaten. Die Zeitspanne erstreckte sich von 3 bis 70 Monaten. Die 1-,2-,3-,4-,5,- und 10-Jahres-Überlebensraten lagen jeweils bei: 81%, 58%, 50%, 42%, 38% und 32% (s.Tab.4.2.10.).

	<b>Lk- Rezidivfrei(1)</b>	<b>Lk- Rezidivfrei(2)</b>	<b>Rezidivfrei</b>	<b>Überleben</b>
<b>Mittelwert (in Monaten)</b>	21	34	15	35
<b>Median (in Monaten)</b>		21	30	53

**Tabelle 4.1.1: Verteilung der Mediane und Mittelwerte der rezidivfreien Zeit und der Überlebenszeiten in der Kontrollgruppe; LK-Rezidivfrei (1): unter der Annahme, daß die Verstorbenen Patienten kein Rezidiv erlitten hätten; LK-Rezidivfrei (2): unter der Annahme, daß die verstorbenen Patienten ein Lymphknotenrezidiv erlitten hätten.**

#### **4.1.2 Analyse der einzelnen Faktoren**

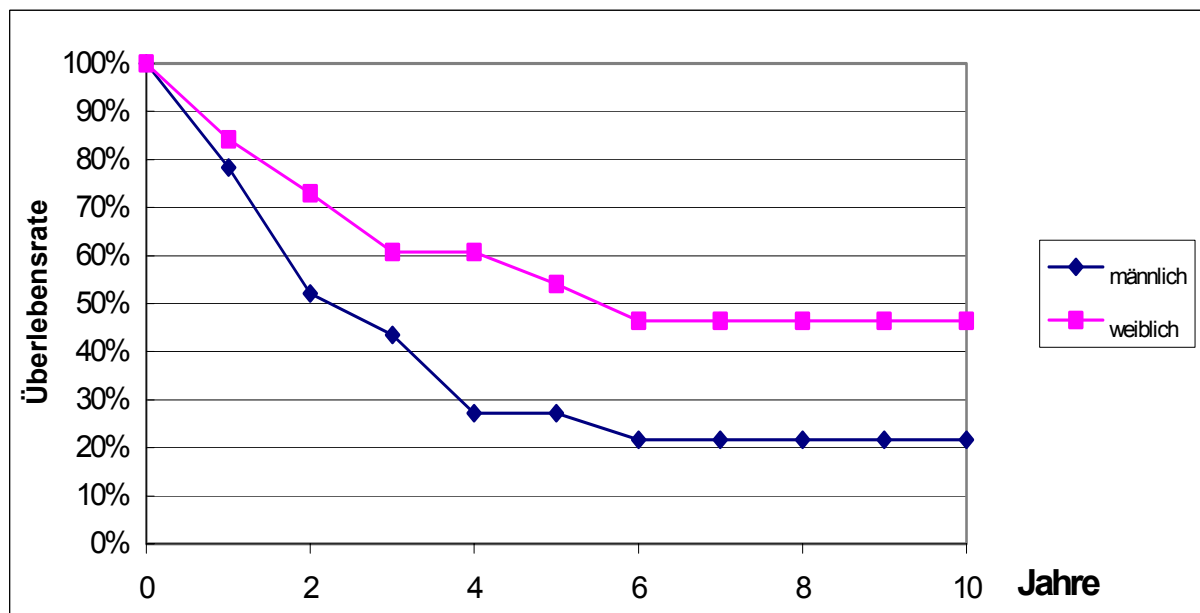
Alle Faktoren wurden zunächst in der Kontrollgruppe geprüft. Die Verteilung der Überlebensraten auf die einzelnen Faktoren ist in den Abbildungen 4.1.1- 4.1.10. dargestellt. Bezüglich der Patientenmerkmale Alter und Geschlecht ergab sich kein signifikanter Zusammenhang mit der Prognose. Bei der Variable Alter betrug  $p=0,27$  bzw.  $p=0,22$  bei der Prüfung des Einflusses auf die Lymphknotenrezidive bzw. die Überlebenszeit. Für die Variable Geschlecht ergab sich ein  $p=0,65$  bzw.  $p=0,13$  bei den Lymphknotenrezidiven bzw. der Überlebensrate. Die aus den Diagrammen ersichtlichen Unterschiede beruhen folglich auf der Zufallsverteilung.

Jedoch haben auch die Kennzeichen des Primärtumors: Lokalisation (Lymphknotenrezidive:  $p=0,12$ ; Überlebensrate:  $0,15$ ), Dicke ( $p=0,17$  bzw.  $p=0,36$ ), Level ( $p=0,61$  bzw.  $p=0,71$ ), Histologie ( $p=0,52$  bzw.  $p=0,31$ ) in unserem Patientenkollektiv weder Einfluss auf die Rate der Lymphknotenrezidive noch die Überlebenswahrscheinlichkeit. Auch die Zeitspanne zwischen der Erstdiagnose des Melanoms und der Lymphknotendisektion wirkt sich nicht auf unsere Zielvariablen aus ( $p=0,18$  bzw.  $p=0,12$ ). Das TNM Stadium scheint in unserem Patientenkollektiv Einfluss auf die Lymphknotenrezidive zu haben, vorausgesetzt, man nimmt an, die verstorbenen Patienten hätten kein Lymphknotenrezidiv erlitten, wenn sie weiter gelebt hätten ( $p=0,04$ ). Betrachtet man den Einfluss aber unter der Voraussetzung, daß die verstorbenen Patienten ein Lymphknotenrezidiv erlitten hätten, so beträgt  $p=0,98$ , so daß man von einer sicheren Zufallsverteilung sprechen kann und keinerlei

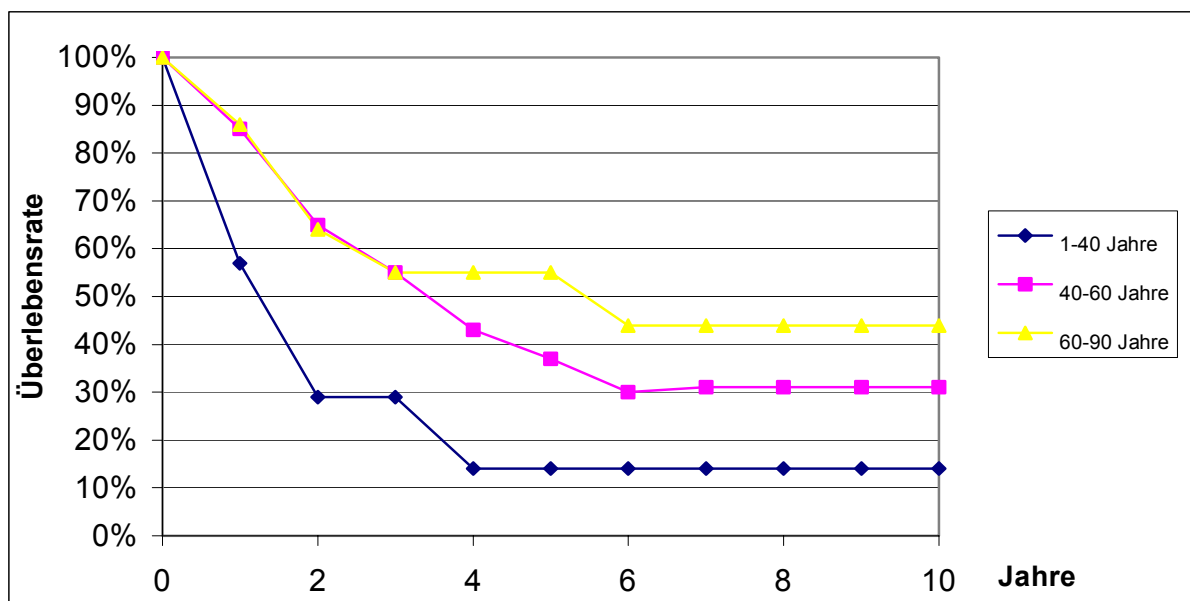
Einfluss besteht. Bei der Prüfung des Einflusses des TNM Stadiums auf die Überlebensrate betrug  $p=0,01$ . Aber auch hier sollte man eher eine Zufallsverteilung annehmen, wenn man sich die Prüfung bezüglich der Lymphknotenrezidive anschaut.

Die Diagramme 4.1.1.-4.1.8. zeigen die Überlebensraten der Patienten der Kontrollgruppe, aufgeteilt nach bestimmten Faktoren wie Geschlecht, Alter usw. Die Patienten wurden in Gruppen eingeteilt, z.B. Männer und Frauen, die Überlebensraten nach der Kaplan Meyer Methode ermittelt. Bei einigen Faktoren waren die Gruppen zu klein, z.B. bei der Histologie, so daß für manche Merkmale (z.B. Lentigo maligna Melanom) keine Überlebenskurven vorliegen. Dargestellt wurden dann nur die Gruppen, die aus mehr als 5 Patienten bestanden, in diesem Beispiel nur SSM und noduläres Melanom.

Aufgrund unserer statistischen Prüfungen kann man sagen, daß die Verteilungen in unserer Studie und die Unterschiede zwischen den Merkmalen, die in den folgenden Abbildungen dargestellt werden, rein zufällig sind und keinem Abhängigkeitsgesetz folgen.

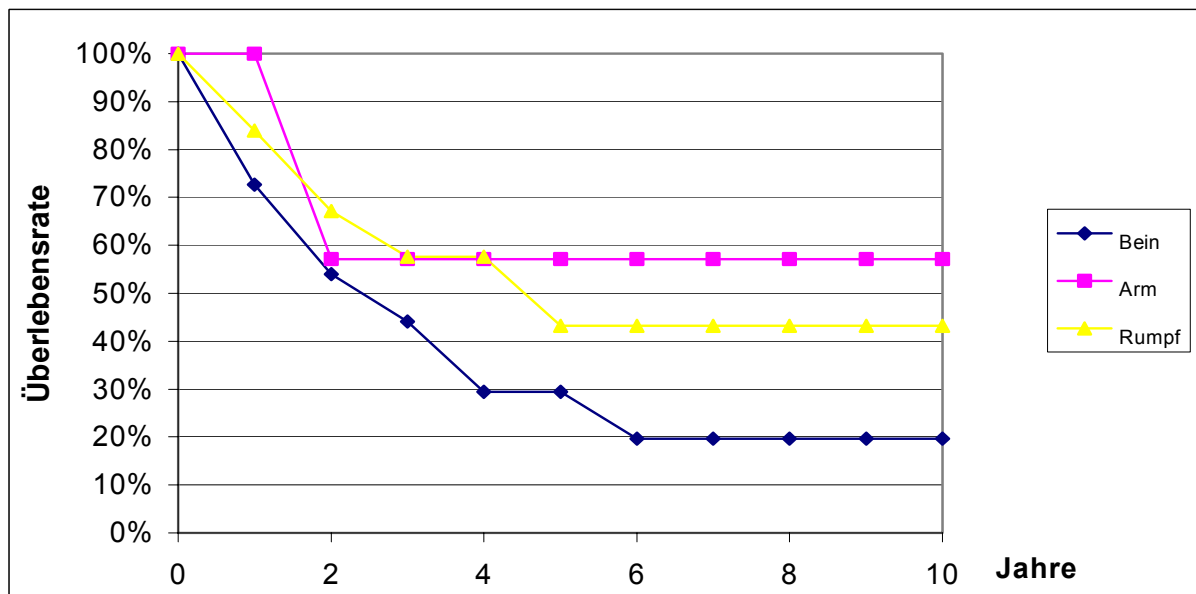


**Abbildung 4.1.1:** Verteilung der Überlebensraten nach dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit vom Geschlecht,  $p=0,12$  (log rank), Anzahl der Patienten: männlich: 23 Patienten weiblich: 19 Patienten

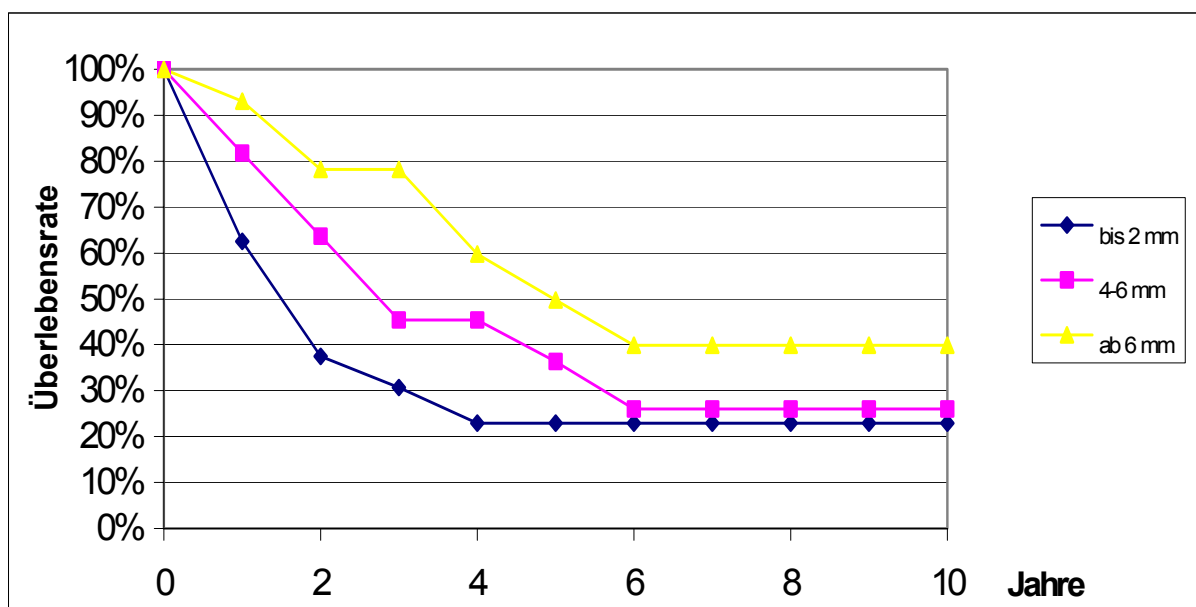


**Abbildung 4.1.2:** Verteilung der Überlebensraten nach dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit vom Alter,  $p=0,22$  (log rank), Anzahl der Patienten: 1-40 Jahre: 5 Patienten, 41-60 Jahre: 21 Patienten, 61- 90 Jahre: 16 Patienten

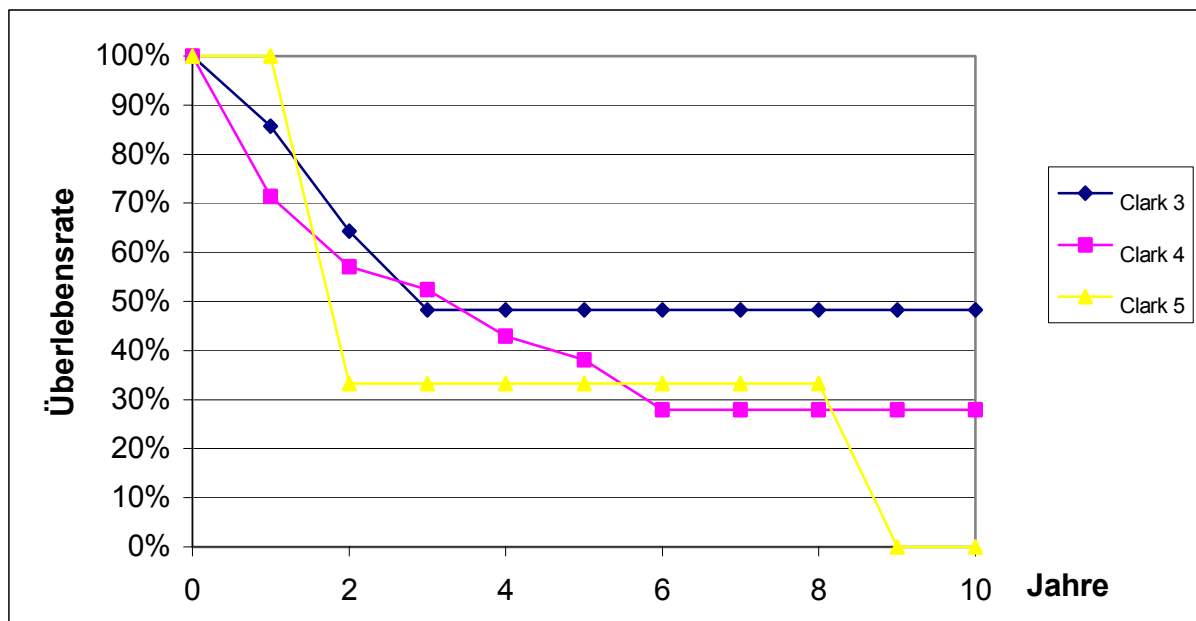




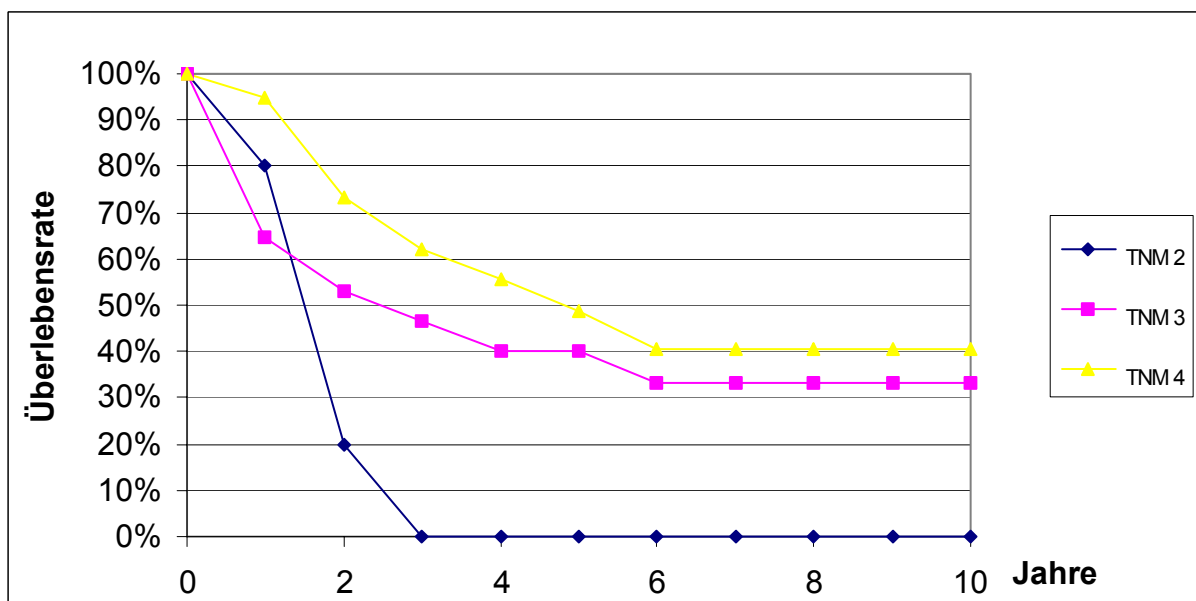
**Abbildung 4.1.3:** Verteilung der Überlebensraten nach dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit von der Lokalisation,  $p=0,14$  (log rank), Anzahl der Patienten: Bein : 22 Patienten, Arm: 7 Patienten, Rumpf: 13 Patienten



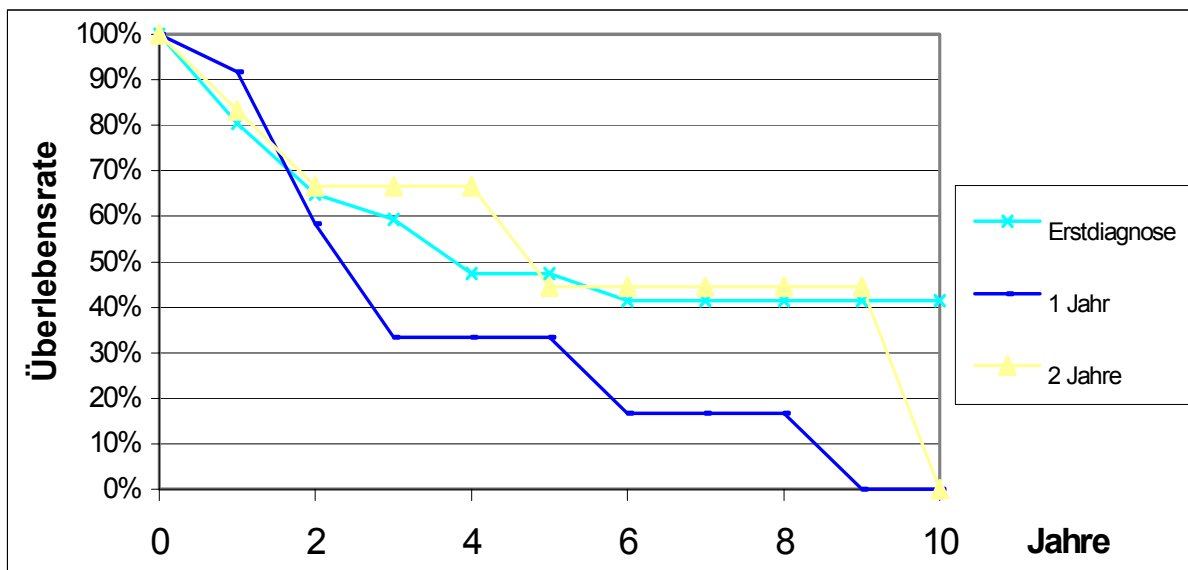
**Abbildung 4.1.4:** Verteilung der Überlebensraten nach dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit von der Dicke des Primärtumors,  $p=0,36$  (log rank) Anzahl der Patienten: bis 2 mm: 17 Patienten, 2-6 mm: 21 Patienten, ab 6 mm: 4 Patienten



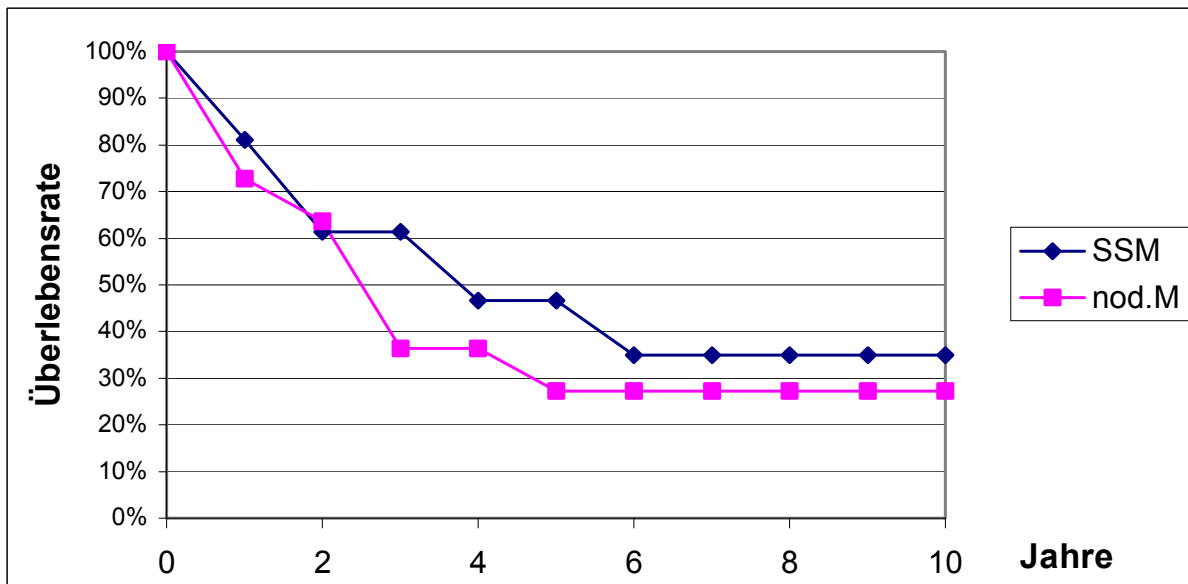
**Abbildung 4.1.5:** Verteilung der Überlebensraten nach dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit vom Clark-Level,  $p=0,71$  (log rank) Anzahl der Patienten: Clark 2: 1 Patient; Clark 3: 14 Patienten, Clark 4: 20 Patienten, Clark 5: 7 Patienten



**Abbildung 4.1.6:** Verteilung der Überlebensraten nach dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit vom TNM-Stadium,  $p=0,01$  (log rank), Anzahl der Patienten: pT2pN1-2M0: 5 Patienten, pT3pN1-2M0: 17 Patienten, pT4pN1-2M0: 20 Patienten



**Abbildung 4.1.7:** Verteilung der Überlebensraten nach dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit von den Zeitspannen zwischen der Erstdiagnose und dem Lymphknotenbefall,  $p=0,11$  (log rank) Anzahl der Patienten: Erstdiagnose: 21 Patienten, 1 Jahr: 12 Patienten, 2 oder mehr Jahre: 9 Patienten



**Abbildung 4.1.8:** Verteilung der Überlebensraten nach dem Auftreten der Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit von der Histologie,  $p=0,31$  (log rank), Anzahl der Patienten : SSM: 27 Patienten, nod M: 11 Patienten, ALM und LMM: zu wenige Patienten, um Überlebensraten zu schätzen (ALM: 3, LMM:1 Pat.)

#### 4.1.2.1 Merkmale des Dissektats

In letzter Zeit deuten viele Autoren darauf hin, daß die Anzahl der befallenen Lymphknoten und ein Kapseldurchbruch des Tumors im Dissektat einen Einfluss auf die regionäre Rezidivrate und auf die Prognose nach der Lymphknotendisektion haben [4, 12, 22, 39]. Auch diese Faktoren haben wir in unserer Studie zunächst in der Kontrollgruppe getestet. Die Abbildungen 4.1.9. und 4.1.10. stellen die Überlebensraten in Abhängigkeit von den beiden Faktoren dar. Man sieht in der Abbildung 4.1.9., daß sich die Überlebensraten der Patienten mit nur einem befallenen Lymphknoten gegenüber der mit mehreren befallenen Lymphknoten unterscheiden. Da auch die Wahrscheinlichkeit für die aufgetretene Verteilung der Überlebensraten in unserer Studie sehr klein ist ( $p=0.10$  bei Wilcoxon,  $p=0,11$  bei dem Log rank Test), kann man eine Zufallsverteilung fast ausschließen. Im Gegensatz zu den Verteilungen bei den anderen untersuchten Faktoren ist hier die Wahrscheinlichkeit für die Zufallsverteilung relativ klein,  $p=10\%$ . Auch die Untersuchung der Abhängigkeit der Rate der regionären Lymphknotenrezidive von der Anzahl der befallenen Lymphknoten ergibt eine sehr niedrige Wahrscheinlichkeit ( $p=0,09$ ) für eine Zufallsverteilung. Daraus geht hervor, daß sowohl die Überlebensrate als auch die Rate der regionären Lymphknotenrezidive nach einer Lymphknotendisektion von der Anzahl der befallenen Lymphknoten, die in dem Dissektat festgestellt werden, abhängt. Diese Abhängigkeit der regionären Lymphknotenrezidive und der Überlebensraten von der Anzahl der infiltrierten Lymphknoten lässt sich auch in unserer Studie darstellen. Jedoch lässt sie sich statistisch nicht beweisen, da die Wahrscheinlichkeit nicht unter 0.05 liegt.

Den Einfluss der positiven Lymphknotenanzahl haben wir auch an dem gesamten Patientenkollektiv (84 Patienten) untersucht. Aber auch hier war der Unterschied nicht statistisch signifikant.

Der zweite Faktor, die Kapselperforation, stellte in unserem Patientenkollektiv keinen Einflussfaktor dar, wie aus der Fig. 4.1.10. ersichtlich ist. Auch statistisch bestand kein Zusammenhang zwischen der Kapselperforation und der Prognose. Allerdings war die Zahl der Patienten mit einem Kapseldurchbruch in der Kontrollgruppe sehr klein (7 Patienten), so daß wir diesen Faktor zusätzlich in dem gesamten

Patientengut (16 Patienten) untersucht haben. Aber auch in dem größeren Kollektiv ließ sich kein Zusammenhang nachweisen.

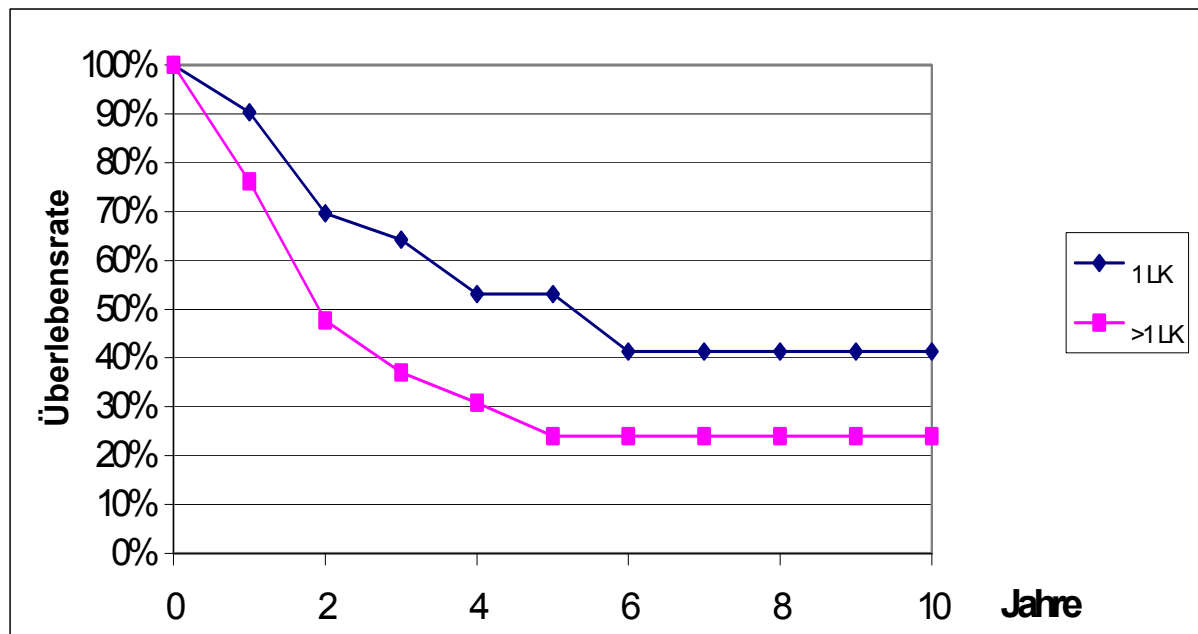


Abbildung 4.1.9: Verteilung der Überlebensraten nach dem Auftreten der Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit von der Anzahl der befallenen Lymphknoten,  $p=0,11$  (log rank), Anzahl der Patienten: 1 LK: 21 Patienten, >1 LK: 21 Patienten

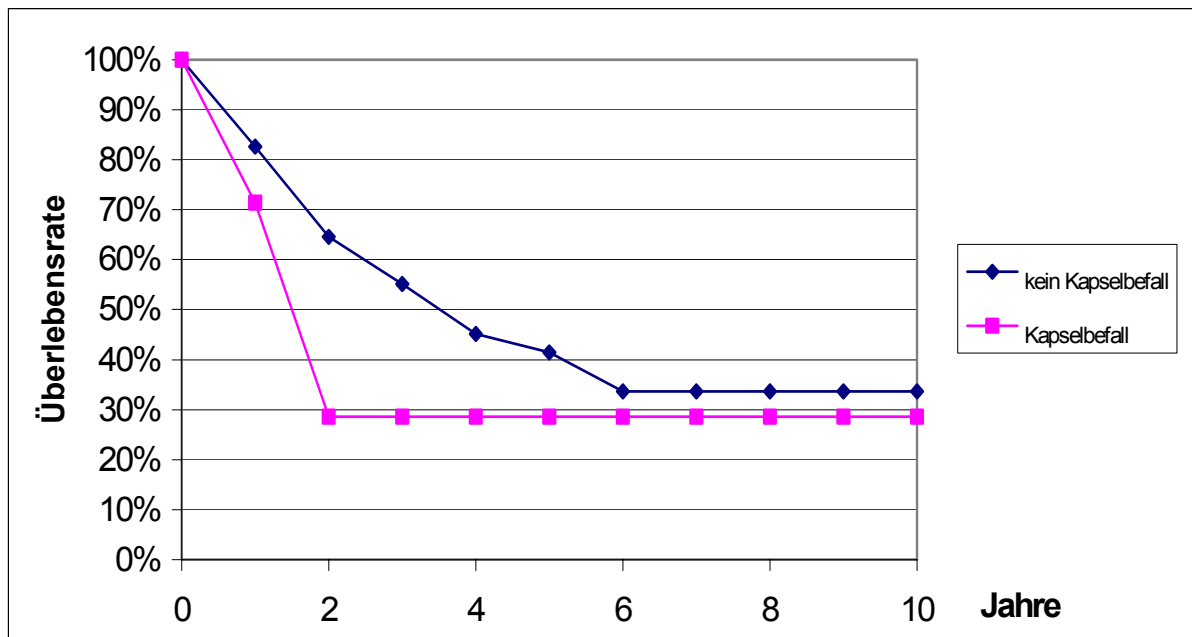


Abbildung 4.1.10: Verteilung der Überlebensraten nach dem Auftreten von den Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit von der Kapselinfiltration,  $p=0,21$  (log rank), Anzahl der Patienten: Kapselperforation: 7 Patienten, keine Kapselperforation: 35 Patienten

## **4.2 Unterschiede zwischen den Therapien**

### **4.2.1 Regionäre Lymphknotenrezidive**

In der Kontroll- und der Bestrahlungsgruppe traten jeweils 9 Lymphknotenrezidive auf, d.h. die Lymphknotenrezidive traten im Laufe der Studie bei 21 % der Patienten auf.

Die Verteilungen der rezidivfreien (regionäre Lymphknotenrezidive) Patienten in beiden Gruppen können aus den Tabellen 4.2.1. und 4.2.2. entnommen werden. Die Verteilung der regionären Rezidive zeigt die Tabelle 4.2.4.

Die rezidivfreien Patienten wurden am Ende des jeweiligen Jahres zusammengezählt, d.h. hierzu zählten nur die Patienten, die in dem Jahr kein regionäres Rezidiv oder sonstige Rezidive hatten. In unseren Gruppen sind stets die Fernmetastasen den regionären Metastasen gefolgt, das heißt, die Patienten erlitten zuerst die regionären Lymphknotenrezidive und erst später die Fernmetastasen. Zusätzlich haben die Patienten, die als rezidivfrei gewertet wurden, bis zum Ende des jeweiligen Jahres gelebt.

Die Anzahl der Patienten mit regionären Rezidiven wurde auch am Ende des Jahres festgestellt. Hierzu zählten aber nicht nur die Patienten mit regionären Lymphknotenrezidiv, die am Ende des jeweiligen Jahres noch gelebt haben, sondern auch die, die im Verlauf des Jahres gestorben sind.

Die lebenden Patienten („Am Leben“) wurden auch am Ende des Jahres festgestellt. Hierzu zählten alle Patienten, die nach der Lymphknotendisektion die jeweilige Zeitspanne überlebt haben und an der Studie teilnahmen. Das bedeutet, daß die Patienten, die rezidivfrei waren, aber auch die mit regionären Lymphknoten- oder Fernmetastasen gezählt wurden. Aus diesen Erläuterungen ergibt sich, daß die Werte für Rezidivfreiheit und Rezidive nicht einfach addiert werden können, um die Anzahl der Patienten, die am Ende des Jahres am Leben waren, zu ermitteln.

Für die Zensur der Patienten gab es verschiedene Gründe: Ausscheiden der Patienten aus der Studie und der Tod der Patienten (sowohl tumorbedingt als auch unabhängig vom malignen Melanom).

	<b>Bestrahlungsgruppe</b>			
	<b>Rezidivfrei</b>	<b>Rezidiv</b>	<b>Am Leben</b>	<b>Zensiert</b>
<b>1. Jahr</b>	29	5	33	8
<b>2. Jahr</b>	21	2	23	6
<b>3. Jahr</b>	20	0	21	1
<b>4. Jahr</b>	15	1	16	4
<b>5. Jahr</b>	11	1	12	3

**Tabelle 4.2.1: Die Verteilung der Patienten bezüglich der regionären Lymphknotenrezidive in der Bestrahlungsgruppe in den ersten 5 Jahren nach der Lymphknotendisektion**

	<b>Kontrollgruppe</b>			
	<b>Rezidivfrei</b>	<b>Rezidiv</b>	<b>Am Leben</b>	<b>Zensiert</b>
<b>1. Jahr</b>	28	5	33	9
<b>2. Jahr</b>	17	3	23	8
<b>3. Jahr</b>	13	1	18	3
<b>4. Jahr</b>	11	0	14	2
<b>5. Jahr</b>	10	0	12	1

**Tabelle 4.2.2: Die Verteilung der Patienten bezüglich der regionären Lymphknotenrezidive in der Bestrahlungsgruppe in den ersten 5 Jahren nach der Lymphknotendisektion**



	<b>Lk-Rezidivfrei(1)</b>		<b>Lk-Rezidivfrei(2)</b>	
	Bestrahlung	Kontrolle	Bestrahlung	Kontrolle
<b>Mittelwert (in Monaten)</b>	41	21	32	34
<b>Median (in Monaten)</b>			48	21

**Tabelle 4.2.3: Verteilung der Mediane und Mittelwerte der Lymphknotenrezidiv-freien Zeit in den beiden Gruppen unter der Annahmen: 1. Die verstorbenen Patienten hätten beim Weiterleben keine LK-Rezidive erlitten (Lk-Rezidivfrei(1)); 2. Die verstorbenen Patienten hätten beim Weiterleben LK-Rezidive erlitten (Lk-Rezidivfrei(2))**

In der **Bestrahlungsgruppe** erschienen die regionären Lymphknotenrezidive zwischen dem 4. und 49. Monat nach der Lymphknotendisektion. Die Verteilung des Auftretens der Lymphknotenrezidive ist aus den Tabellen 4.2.1. und 4.2.3. zu entnehmen. Im ersten Jahr beobachtete man 5 Lymphknotenrezidive, im zweiten Jahr 2, die letzten zwei Rezidive traten erst im 4. und im 5. Jahr auf. Unter der Annahme, daß die Verstorbenen kein Lymphknotenrezidiv beim Weiterleben erlitten hätten, lag die durchschnittliche Zeit, in der die Patienten rezidivfrei waren, bei 41 Monaten. Der Median war aus diesen Daten nicht zu ermitteln, da zu viele Daten zensiert waren (alle Patienten, die gestorben sind, wurden zensiert). Die Wahrscheinlichkeit, 1, 2, 3, 4 bzw. 5 Jahre frei von Lymphknotenrezidiven zu bleiben, betrug jeweils 87%, 81%, 81%, 76% und 70% (s. Tabelle 4.2.4.).

Von den Personen, die ein regionäres Rezidiv bekommen haben, konnte man retrospektiv bei 3 Patienten 1 befallenen Lymphknoten in dem Dissektat nach dem ersten Auftreten der Lymphknotenmetastasen feststellen. Bei 6 von den 9 Patienten waren bei der Dissektion 2 oder mehr Lymphknoten betroffen. Kapselperforation konnte bei diesen 9 Patienten retrospektiv nach der Lymphknotendisektion 2 mal nachgewiesen werden, einmal beim Befall von 1 Lymphknoten und einmal bei 2 oder mehreren befallenen Lymphknoten, s. Tab. 4.2.5.

Jahre	Bestrahlungsgruppe				Kontrollgruppe			
	Rezidive	am Leben	rezidivfrei		Rezidive	am Leben	rezidivfrei	
	n	n	n	%	n	n	n	%
1	5	33	29	87%	5	33	28	87%
2	2	23	21	81%	3	23	17	76%
3	0	21	20	81%	1	18	13	72%
4	1	16	15	76%	0	14	11	72%
5	1	12	11	70%	0	12	10	72%

Tabelle 4.2.4: Verteilung der regionären Lymphknotenrezidive bei Patienten in den beiden Gruppen (Kaplan-Meier-Schätzung) unter der Annahme, daß die verstorbenen Patienten kein Lymphknotenrezidiv erlitten hätten, wenn sie weiter gelebt hätten

	regionäre Lymphknotenrezidive	
	Bestrahlungsgruppe	Kontrollgruppe
Patientenanzahl	9	9
1 LK	3	4
>1 LK	6	5
Kapselperforation	2	0
keine Kapselperforation	7	9
1 LK+Kapselperforation	1	0
>1 LK+Kapselperforation	1	0

Tabelle 4.2.5: Verteilung der regionären Lymphknotenrezidive bezogen auf den Lymphknotenstatus (Anzahl der befallenen Lymphknoten, Kapselperforation ) bei der Dissektion

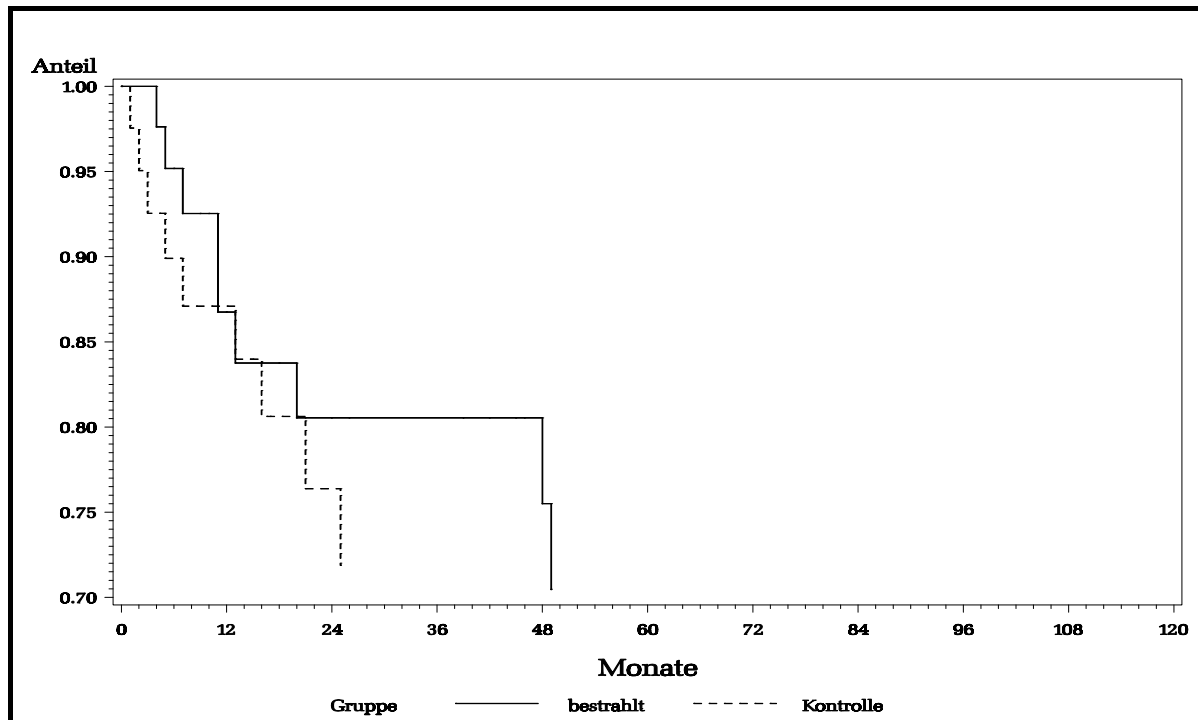


Abbildung 4.2.1: Verteilung der Patienten ohne regionären Lymphknotenrezidive unter der Annahme, daß die verstorbenen Patienten kein Lymphknotenrezidiv erlitten hätten,  $p=0,75$

Unter der Annahme, daß alle an Melanom verstorbenen Patienten beim Weiterleben ein Lymphknotenrezidiv erlitten hätten, bekamen 21 Patienten Lymphknotenrezidive. Diese traten zwischen dem 4. und den 49. Monat auf. Im ersten Jahr kamen 11 Rezidive vor, im zweiten Jahr 6, im dritten 1, im vierten 2 und im fünften Jahr 1 Rezidiv.

Die durchschnittliche Zeit der Rezidivfreiheit (bezogen auf die regionären Lymphknotenrezidive) lag bei 32 Monaten, der Median betrug 48 Monate. Die Wahrscheinlichkeit, rezidivfrei im 1. , 2. , 3. , 4. und 5. Jahr zu bleiben, lag bei 73%, 58%, 55%, 49 % und 45% (s.Tab.4.2.6.).

In der **Kontrollgruppe** wurden auch 9 regionäre Lymphknotenrezidive beobachtet. Diese traten alle innerhalb der ersten 3 Jahre nach der Lymphknotendisektion auf, was aus der Tabelle 4.2.4. ersichtlich ist, 5 im ersten Jahr, 3 im zweiten Jahr und das letzte Rezidiv nach 25 Monaten. Die Zeitspanne lag zwischen 1 und 25 Monaten. Unter den Patienten, die ein regionäres Lymphknotenrezidiv erlitten haben,

befanden sich 4 Patienten, bei denen retrospektiv nur 1 Lymphknoten in dem Dissektat von Tumorzellen befallen war. Bei den restlichen 5 Patienten wurden retrospektiv 2 oder mehrere befallene Lymphknoten in dem Dissektat entdeckt. In den 9 Fällen war in dem Dissektat die Kapsel stets nicht perforiert (s. auch Tabelle 4.2.5.).

Unter der Annahme, daß die Verstorbenen beim Weiterleben keine Lymphknotenrezidive entwickelt hätten, lag die durchschnittliche rezidivfreie Zeit bei 21 Monaten. Der Median war nicht zu erfassen, weil zu viele Daten zensiert waren (s. o.). Die Wahrscheinlichkeiten, im 1. , 2. , 3. , 4. und 5. Jahr rezidivfrei zu bleiben lag bei: 87%, 76%, 72%, 72% und 72% (s. Tabelle 4.2.4.)

Unter der Annahme, daß alle Verstorbenen ein regionäres Lymphknotenrezidiv erlitten hätten, wenn sie nicht gestorben wären, bekamen 26 Patienten ein Rezidiv. Verteilt auf die Jahre stellt sich dies folgendermaßen dar: 11 Patienten im 1. Jahr, 10 Patienten im 2. Jahr, 3 Patienten im 3. Jahr, 1 Patient im 4. Jahr und 1 Patient im 6. Jahr. Die Zeitspanne lag zwischen 1 und 70 Monaten. Die mittlere Zeit, frei von Lymphknotenrezidiven zu bleiben, lag bei 34 Monaten, der Median betrug 21 Monate. Die Wahrscheinlichkeiten im 1. , 2. , 3. , 4. , und 5. Jahr rezidivfrei zu bleiben lagen bei: 72%, 46%, 38%, 35% und 35% (siehe Tab. 4.2.6.). Nach 6 Jahren betrug die Wahrscheinlichkeit 31%.

In der Tabelle 4.2.6. wurden die regionären Lymphknotenmetastasen in den ersten 5 Jahren nach der Lymphknotendisektion dargestellt, vorausgesetzt, daß die an malignes Melanom gestorbenen Patienten ein Lymphknotenrezidiv erlitten hätten, wenn sie weiter leben würden. Unter „Rezidive“ wurden Patienten zusammengefasst, die in dem jeweiligen Jahr ein Lokalrezidiv erlitten haben, oder als Folge des malignen Melanoms gestorben sind. „Am Leben“ waren alle Patienten, die am Ende des jeweiligen Jahres nicht als Folge des Melanoms gestorben sind und an der Studie teilnehmen. Als „rezidivfrei“ wurden alle Patienten bezeichnet, die bis zum Ende des Jahres gelebt haben und kein regionäres Rezidiv erlitten haben.

Jahre	Bestrahlungsgruppe				Kontrollgruppe			
	Rezidive	am Leben	rezidivfrei		Rezidive	am Leben	rezidivfrei	
	N	n	n	%	n	n	n	%
1	11	33	29	73%	11	33	28	72%
2	6	23	21	58%	10	23	17	46%
3	1	21	20	55%	3	18	13	38%
4	2	16	15	49%	1	14	11	35%
5	1	12	11	45%	0	12	10	35%

Tabelle 4.2.6: Verteilung der lymphknotenrezidivfreien Patienten (Kaplan-Meier-Schätzung) unter der Annahme, daß die verstorbenen Patienten ein Lymphknotenrezidiv erlitten hätten, wenn sie weiter gelebt hätten.

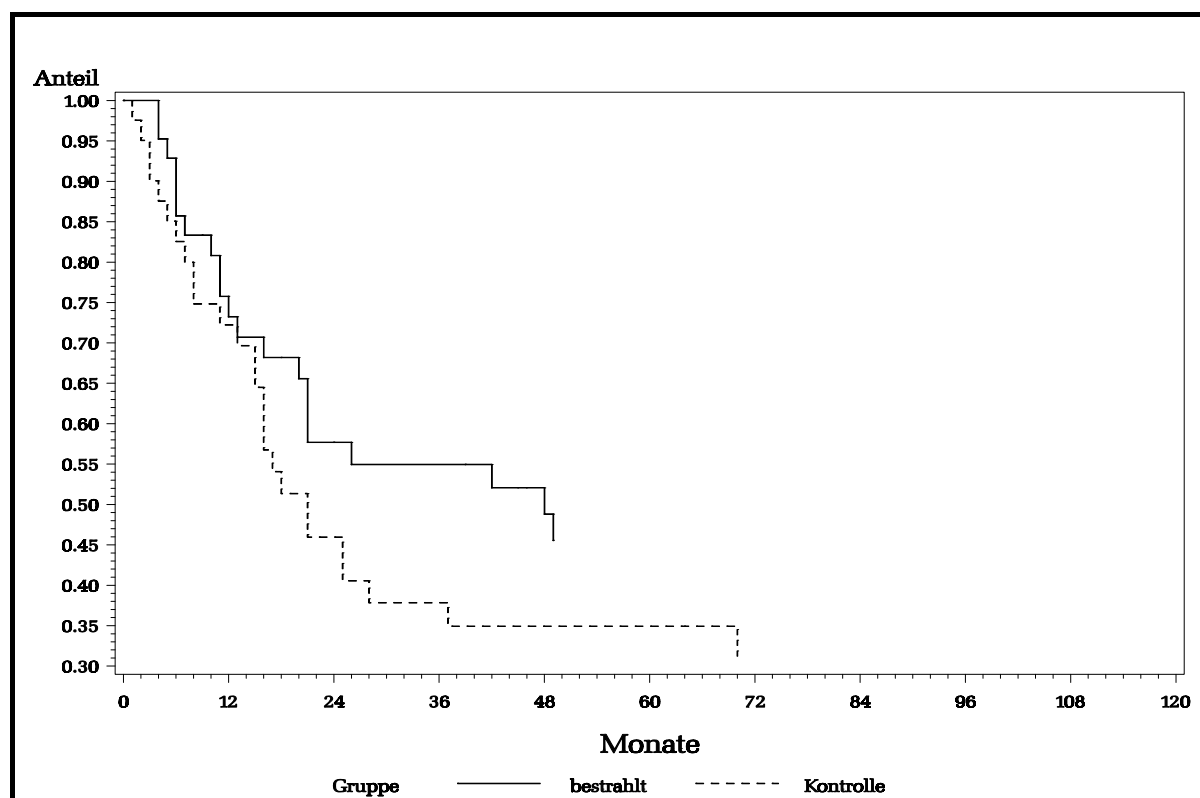


Abbildung 4.2.2: Verteilung der lymphknotenrezidivfreien Patienten unter der Annahme, daß die verstorbenen Patienten ein Lymphknotenrezidiv erlitten hätten ( $p=0,19$ )

Die Abbildungen 4.2.1. und 4.2.2. zeigen die Verteilung der rezidivfreien Patienten in den beiden Gruppen, je nach der Annahme bezüglich der an Melanom verstorbenen Patienten.

In unserer Studie ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, ganz unabhängig davon, wie man die verstorbenen Patienten bewertet. Bei der Annahme, die an Melanom verstorbenen Patienten hätten kein Lymphknotenrezidiv erlitten, wenn sie weiter gelebt hätten, betrug  $p = 0,75$ . Nimmt man hingegen an, daß die an Melanom verstorbenen Patienten ein regionäres Lymphknotenrezidiv erlitten hätten, so betrug  $p = 0,19$ .

Betrachtet man die Abbildungen 4.2.1. und 4.2.2., könnte man eventuell aus ihnen entnehmen, daß die Bestrahlung das Auftreten der regionären Metastasen nach der Lymphknotendisektion verzögert. Wir haben auch diese Hypothese geprüft. Sie ließ sich jedoch auch nicht statistisch bestätigen.

*Aufgrund dieser Daten hat die adjuvante Bestrahlung in unserer Studie im Vergleich zu der alleiniger Dissektion keine besseren Ergebnisse bezüglich der Rate der regionären Lymphknotenrezidive erzielt.*

#### **4.2.2 Rezidive**

Am häufigsten kamen die Rezidive als Fernfiliae in der Leber, Lunge, Knochen und Hirn vor. Auch die regionären Lymphknotenrezidive und Lokalrezidive (an der Stelle des Primärtumors) wurden zu den Rezidiven mitgerechnet.

In der Bestrahlungsgruppe bekamen 25 Patienten ein Rezidiv, die Verteilung ist in der Tabelle 4.2.8. dargestellt. Die mittlere rezidivfreie Zeit lag bei 28 Monaten, der Median betrug 23 Monate. Die Wahrscheinlichkeit, im 1., 2., 3., 4. und 5. Jahr rezidivfrei zu bleiben, lag in der Gruppe bei 66%, 48%, 46%, 40 %, 37% (s. Tabelle 4.2.8.).

Im Vergleich dazu kamen in der Kontrollgruppe 26 Rezidive vor, wie die Tabelle 4.2.8. zeigt: 13 im 1. Jahr, 10 im 2. Jahr, 2 im 3. Jahr und 1 im 5. Jahr. Die mittlere rezidivfreie Zeit lag bei 30 Monaten, der Median betrug 15 Monate. Die

Wahrscheinlichkeiten, im 1. , 2. , 3. , 4. und 5 Jahr rezidivfrei zu bleiben, betrugen 69%, 44%, 39%, 39% und 35% (s. Tabelle 4.2.8.).

Die Tabelle 4.2.8. zeigt die Verteilung der Rezidive in den ersten 5 Jahren. Die Rezidive wurden am Ende des jeweiligen Jahres nach der Lymphknotendisektion gezählt. Zu den Rezidiven zählten alle Lokalrezidive, regionäre Lymphknotenrezidive und Fernmetastasen, die im Laufe des Jahres aufgetreten sind. Als „rezidivfrei“ wurden die Patienten bezeichnet, die am Ende des jeweiligen Jahres nach der Lymphknotendisektion lebten und keine von den obengenannten Rezidiven hatten. „Am Leben“ waren alle Patienten, die bis zum Ende des jeweiligen Jahres lebten und an der Studie teilnahmen.

	<b>Rezidivfrei</b>	
	Bestrahlung	Kontrolle
<b>Mittelwert (in Monaten)</b>	28	30
<b>Median (in Monaten)</b>	23	15

Tabelle 4.2.7: Verteilung der Mediane und der Mittelwerte der rezidivfreien Zeit in den beiden Gruppen

<b>Jahre</b>	<b>Bestrahlungsgruppe</b>				<b>Kontrollgruppe</b>			
	<b>Rezidive</b>	<b>am Leben</b>	<b>rezidivfrei</b>		<b>Rezidive</b>	<b>am Leben</b>	<b>rezidivfrei</b>	
	<b>N</b>	<b>n</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>n</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>1</b>	14	33	26	<b>66%</b>	13	33	28	<b>69%</b>
<b>2</b>	7	23	19	<b>48%</b>	10	23	17	<b>44%</b>
<b>3</b>	1	21	18	<b>46%</b>	2	18	13	<b>39%</b>
<b>4</b>	2	16	13	<b>40%</b>	0	14	12	<b>39%</b>
<b>5</b>	1	12	10	<b>37%</b>	1	12	10	<b>35%</b>

Tabelle 4.2.8: Verteilung der rezidivfreien Patienten (Kaplan-Meier-Schätzung), siehe Erklärungen im Text.

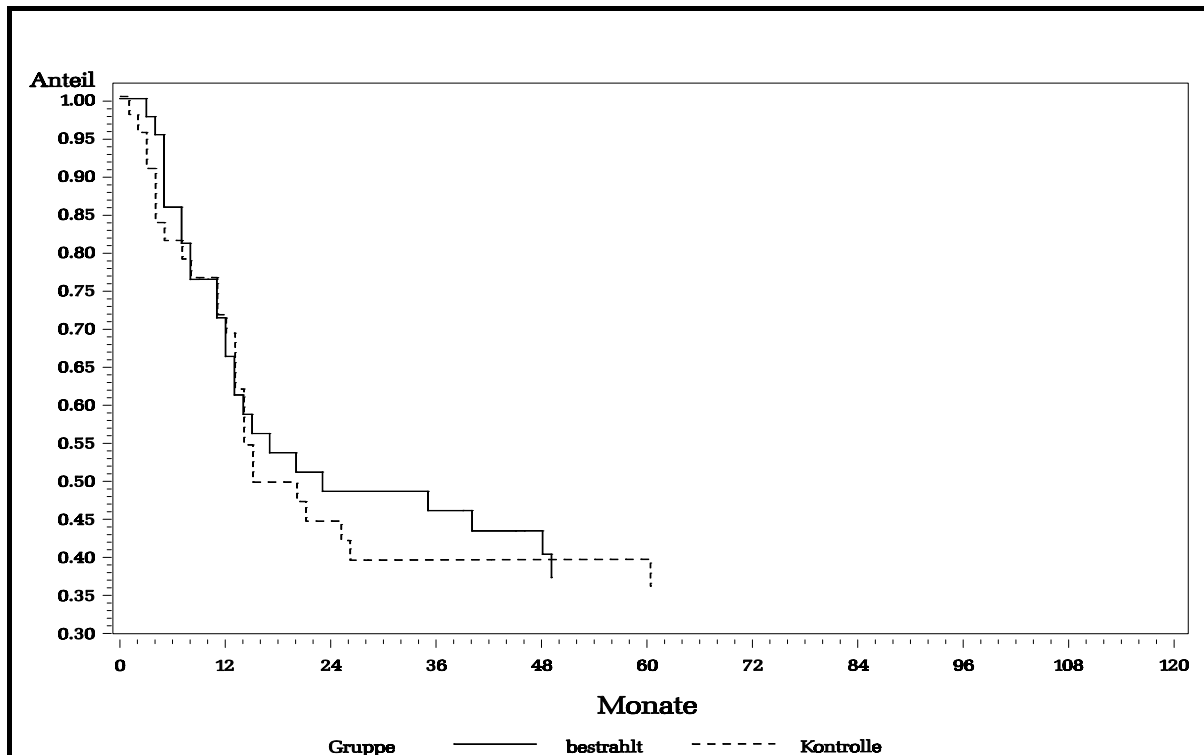


Abbildung 4.2.3: Verteilung der rezidivfreien Patienten,  $p=0,74$

Die Verteilung der rezidivfreien Patienten in den beiden Gruppen ist aus der Abbildung 4.2.3. zu entnehmen.

Der Vergleich der beiden Gruppen ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied,  $p=0,74$ , so daß es aufgrund der Daten unserer Studie *keinen Behandlungsvorteil der adjuvanten Bestrahlung bezüglich der Rezidivrate in unserem Patientengut gab*.

### 4.2.3 Überlebensraten

Die Todesursache der an Melanom gestorbenen Patienten war oftmals als Multiorganversagen oder Herzversagen bei multiplen Metastasen bezeichnet worden.

Während des Studienzeitraumes sind 21 Patienten aus der Bestrahlungsgruppe an Melanom gestorben. Im Einzelnen waren es 8 Patienten innerhalb des ersten Jahres nach der Lymphknotendissektion, 9 Patienten innerhalb des zweiten Jahres, 2 Patienten innerhalb des dritten Jahres und jeweils 1 Patient innerhalb des vierten



und fünften Jahres. Die Tabelle 4.2.10. zeigt die Verteilung der verstorbenen Patienten in den ersten 5 Jahren nach der Dissektion. Die mittlere Überlebenszeit betrug 35 Monate, der Median lag bei 53 Monaten. Die Wahrscheinlichkeiten im 1. , 2. , 3. , 4. und 5. Jahr zu überleben, betrugen 81%, 58%, 53%, 50% und 47% (siehe Tabelle 4.2.10.).

In der Kontrollgruppe sind 26 Patienten an Melanom gestorben, davon 8 Patienten im 1. Jahr, 9 Patienten im 2. Jahr, jeweils 3 Patienten im 3. und 4. Jahr und je 2 Patienten im 5. und 6. Jahr (siehe Tabelle 2.4.10.). Der Median betrug 37 Monate, die mittlere Überlebenszeit lag bei 40 Monaten. Die jeweiligen Überlebensraten nach der Lymphknotendissektion lagen bei 81%, 58%, 50%, 42% und 38% für das 1., 2. , usw. bis zum 5. Jahr (s. Tabelle 2.4.10.).

In der Tabelle 2.4.10. wurden als „gestorben“ die Patienten gezählt, die als Folge ihrer Erkrankung an malignen Melanom in dem jeweiligen Jahr nach der Lymphknotendissektion gestorben sind. „Am Leben“ bedeutet, daß die Patienten am Ende des Jahres noch gelebt haben und natürlich nicht zensiert waren (s. Statistik).

	Überlebenszeit	
	Bestrahlung	Kontrolle
<b>Mittelwert (in Monaten)</b>	35	40
<b>Median (in Monaten)</b>	53	37

**Tabelle 4.2.9: Verteilung der Mittelwerte und der Mediane der Überlebenszeit in den beiden Gruppen.**

Jahre	Bestrahlungsgruppe			Kontrollgruppe		
	gestorben	am Leben		gestorben	am Leben	
	n	n	%	n	n	%
1	8	33	81%	8	33	81%
2	9	23	58%	9	23	58%
3	2	21	53%	3	18	50%
4	1	16	50%	3	14	42%
5	1	12	47%	2	12	38%

Tabelle 4.2.10: Verteilung der Überlebensraten (Kaplan-Meier-Schätzung), Erklärungen im Text.

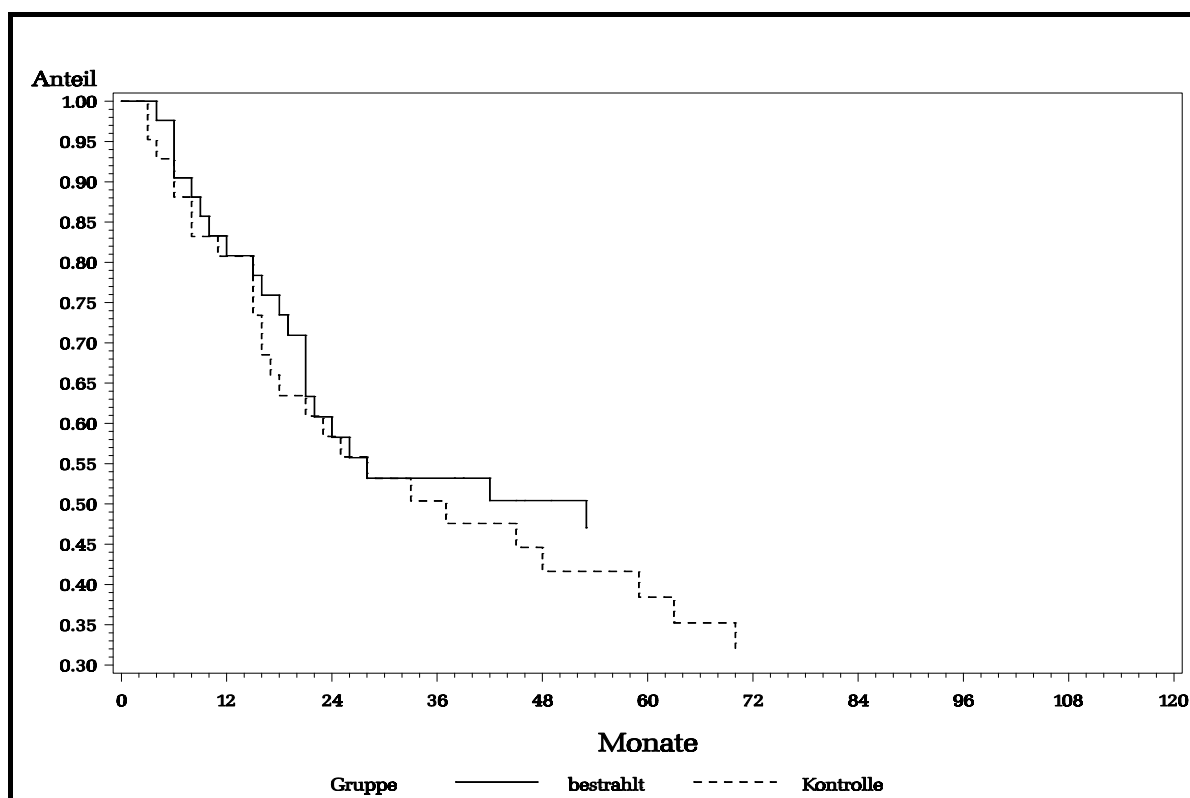


Abbildung 4.2.4: Verteilung der Überlebensraten (Kaplan-Meier-Schätzung),  $p=0,35$

Die Verteilung der Überlebensraten ist in der Abbildung 4.2.4. dargestellt.

Vergleicht man die beiden Gruppen, so sind statistisch signifikante Unterschiede in der Überlebenszeit nicht festzustellen,  $p=0,35$ . Aufgrund dieser Tatsachen weist *die Bestrahlung in unserer Studie bezüglich der Überlebensrate keine Vorteile auf*.

#### **4.3 Nebenwirkungen der Behandlung**

Das letzte Problem, mit dem wir uns befasst haben, war das Auftreten und die Häufigkeit bestimmter Nebenwirkungen unter den beiden Therapien.

Als Folgen der Lymphknotendisektion konnten im Laufe der Zeit Ödeme, Plexus- oder Nervenschädigungen auftreten. Dies führte bei den Patienten zu motorischen oder sensiblen Beeinträchtigungen oder sogar Ausfällen.

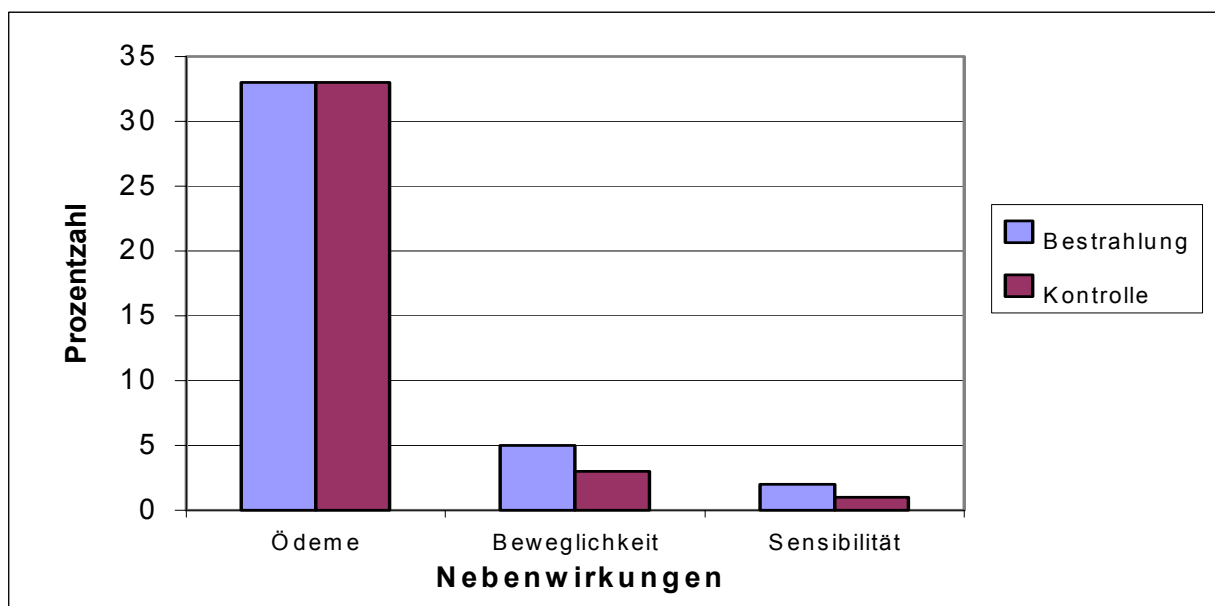
Zusätzlich kam es nach der Strahlentherapie zu Erythemen, Epitheliolysen und Fibrosen. In der Studie haben wir die Anzahl der Ödeme, sensiblen und motorischen Beeinträchtigungen und die spezifischen Strahlenfolgen evaluiert.

In der Bestrahlungsgruppe entwickelten zunächst alle Patienten akut ein Erythem unterschiedlichen Grades (1. -3. Grades). Zusätzlich beobachtete man bei 6 Patienten eine feuchte Epitheliolyse (14%), bei 2 Patienten eine Mucositis (5%). Diese Nebenwirkungen waren gut zu behandeln und verschwanden nach kurzer Zeit. Als Spätfolgen entwickelten 33 Patienten Ödeme (79%), 3 Patienten eine Strahlenfibrose (7%), in 5 Fällen war die Beweglichkeit des Arms eingeschränkt (12%) und bei 2 Patienten wurde die Sensibilität beeinträchtigt (5%) (Tabelle 4.3.1.).

Im Vergleich dazu entwickelten 33 Patienten der Kontrollgruppe Ödeme (79%), 3 mal war die Beweglichkeit eingeschränkt (7%) und ein Patient hatte Sensibilitätsstörungen (2%) (Tabelle 4.3.1.).

	Bestrahlungsgruppe		Kontrollgruppe	
	n	%	n	%
<b>Erythem</b>	42	100%		0%
<b>Epitheliolyse</b>	6	14%		0%
<b>Mucositis</b>	2	5%		0%
<b>Ödem</b>	33	79%	33	79%
<b>Fibrose</b>	3	7%		0%
<b>Beweglichkeit</b>	5	12%	3	7%
<b>Sensibilität</b>	2	5%	1	2%

Tabelle 4.3.1: Vergleich der Nebenwirkungen zwischen den beiden Gruppen

Abbildung 4.3.1: Vergleich der Nebenwirkungen zwischen den beiden Gruppen (Ödeme:  $p=0,6$ ; Beweglichkeit:  $p=0,36$ ; Sensibilität:  $p=0,5$ ;

Die gravierendsten Nebenwirkung der Therapien waren sicherlich die Ödeme, Fibrosen und die Bewegungs- bzw. Sensibilitätseinschränkungen, da sie nur schwer oder gar nicht zu beseitigen waren. Die Lymphödeme ließen sich mit den

konservativen Methoden (Lymphdrainage) gut kontrollieren, aber meistens nicht beseitigen. Fibrosen, die typischen Spätwirkungen der Bestrahlung, ließen sich nicht völlig verhindern und konnten leider nicht erfolgreich behandelt werden. Sie traten aber nur selten auf (bei 3 Patienten: 7% der bestrahlten Patienten) und so stellte die Strahlentherapie eine relativ nebenwirkungsarme Therapiealternative dar.

Statistisch konnten wir zwischen den beiden Gruppen bezüglich der restlichen wichtigen Nebenwirkungen wie Ödeme, Bewegungs- und Sensibilitätseinschränkungen keinen Unterschied nachweisen. Bei der Prüfung der Unterschiede bezüglich der Ödembildung ergab sich  $p=0,61$ , bezüglich der Bewegungsstörungen bzw. der Sensibilitätsstörungen betrug  $p=0,36$  bzw.  $p=0,5$ . Daraus geht hervor, daß die Spätfolgenrate bei zusätzlicher Bestrahlung der alleinigen Dissektion ähnlich ist. Die Bestrahlungstherapie wurde von den Patienten sehr gut vertragen, und war somit in Bezug auf mögliche Nebenwirkungen, eine gute und verträgliche Therapie.

## **5 Diskussion**

Während das nichtmetastasierte Melanom prognostisch gut einzuschätzen ist, gilt das für die Lymphknotenmetastasen des Melanoms nicht, denn auch nach der Lymphknotendisektion variieren die Überlebensraten je nach Autor nur zwischen 29% und 51% [4, 17, 24, 53]. Die Varianz der Ergebnisse ist auf verschiedene Faktoren zurückzuführen: den Zeitpunkt der Diagnosen, chirurgische Technik, Variabilität des Patientenkollektivs. In unserer Kontrollgruppe betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 38%. Obwohl die jüngeren Studien bessere Prognosen für die Patienten zeigen als die älteren, ist die Behandlung des Stadiums 2 des malignen Melanoms noch völlig unbefriedigend. Trotz Lymphknotendisektion kommt es oft zu einem Lymphknotenrezidiv, nach manchen Autoren sogar in 50 % der Fälle [7, 10, 11, 41, 42, 43]. Die Rolle der Strahlentherapie als adjuvante Therapie nach einer Lymphknotendisektion wird kontrovers diskutiert. Laut Literatur wird sie den Patienten empfohlen, deren Konstellation bestimmter Faktoren für das Überleben besonders ungünstig sind [39]. Besonders schlechte Prognosen haben laut Lee et al. [39] die Patienten mit mehr als 3 befallenen Lymphknoten im Dissektat, extrakapsulärer Ausbreitung und Knoten größer als 3 cm.

### **5.1 Prognosefaktoren nach der Dissektion**

Am Anfang unserer Studie haben wir zunächst versucht, die Faktoren zu ermitteln, die für die Prognose der Patienten mit Lymphknotenmetastasen besonders unvorteilhaft sind. Die Kenntnis dieser Einflussgrößen ist für den Verlauf der Therapie der Patienten mit malignen Melanom außerordentlich wichtig, denn bei der Konstellation dieser Faktoren sollte man den Patienten eine adjuvante Therapie anbieten. In unserer Kontrollgruppe haben wir den Einfluss vieler Faktoren auf die regionalen Lymphknotenrezidive, Rezidive (Lokalrezidive, Lymphknotenrezidive oder Fernmetastasen) und Überlebensrate getestet. Leider konnten wir keine Abhängigkeit beweisen, da die Ergebnisse statistisch nicht signifikant waren. Dies lag vor allen Dingen daran, daß unser Patientenkollektiv zu klein war. Die 5- und 10-

Jahres-Überlebensraten der Patienten mit nur einem positiven Lymphknoten lagen bei 53%, bzw. 41%, für die Patienten mit multiplen Lymphknoten lagen sie bei 24%, bzw. 24%. Die Anzahl der befallenen Lymphknoten scheint auch bei anderen Autoren von großer Bedeutung für die regionäre Lymphknotenrezidivrate und das Überleben zu sein.

Die jüngste Untersuchung der möglichen Einflussfaktoren stammt von **Lee** [39]. Er stellte fest, daß das Risiko, ein regionäres Lymphknotenrezidiv zu erleiden, bei zervikalem Befall, extrakapsulärer Infiltration, mehr als 3 befallenen Lymphknoten und bei Lymphknoten, die größer als 3 cm sind, stieg. In seiner retrospektiven Studie untersuchte er 338 Patienten mit malignen Melanomen nach therapeutischen Lymphknotendisektion. Nach 10 Jahren lag die regionäre Lymphknotenrezidivrate allgemein bei 30 %, die Überlebensrate nach der therapeutischen Lymphknotendisektion betrug 30 %. Die mittlere Zeit bis zum Lymphknotenrezidiv lag bei 12 Monaten. Bei den verschiedenen Lokalisationen der Lymphknotendisektion ergab sich eine regionäre Rezidivrate nach 10 Jahren von 43%, 28% bzw. 23% für zervikale, axilläre bzw. inguinale Lymphknotendisektion ( $p=0,008$ ). Die extrakapsuläre Ausbreitung führte zu einer regionären Rezidivrate nach 10 Jahren von 63% vs. 23% ohne extrakapsuläre Ausbreitung ( $p<0,0001$ ). Die Anzahl der befallenen Lymphknoten beeinflusste auch die Rate der regionären Lymphknotenrezidive mit Rezidivraten nach 10 Jahren von 25%, 46% bzw. 63% bei 1-3, 4-10 bzw. mehr als 10 befallenen Lymphknoten ( $p=0,0001$ ). Lymphknotenmetastasen, die größer als 6 cm waren, führten zu einer regionären Lymphknotenrezidivrate nach 10 Jahren von 80% verglichen mit 42% bei Lymphknoten, die 3-6 cm groß waren ( $p<0,001$ ). Die Patienten mit regionären Lymphknotenrezidiven nach einer Lymphknotendisektion wiesen im Vergleich zu den Patienten ohne regionäre Lymphknotenrezidive ein größeres Risiko auf, Fernmetastasen zu erleiden (87% vs. 54%) und hatten damit eine schlechtere Prognose ( $p<0,0001$ ). Folglich sollte man die Entwicklung der regionären Lymphknotenrezidiven verhindern, durch die gänzliche Entfernung bzw. Zerstörung des Tumors und der Lymphknotenfiliae. Lee et al. [39] empfahlen hier die Durchführung einer adjuvanten Strahlentherapie im Anschluss an die Dissektion, um die Mikrometastasen zu zerstören und somit die Rezidive zu verhindern. Dies galt vor

allem für Patienten mit den oben genannten Faktorenkonstellationen (zervikaler Befall, extrakapsuläre Infiltration u.s.w.).

Die größte Studie zum Thema der Prognosefaktoren stammt von **Calabro** [11], der 1000 Patienten mit positiven Lymphknoten untersucht hatte. Die regionäre Lymphknotenrezidivrate verschlechterte sich mit vielen befallenen Lymphknoten und extrakapsulärer Ausbreitung. Für Patienten mit extrakapsulärer Infiltration lag das Risiko, ein Lymphknotenrezidiv zu erleiden, bei 28%. Die gleiche Klinik untersuchte auch gesondert die Patienten nach einer Neckdissektion und fand eine Lymphknotenrezidivrate von sogar 50%.

**Balch** [4] untersuchte die Überlebensraten von 185 Patienten nach einer Lymphknotendissektion und stellte fest, daß die einzigen Faktoren, die Einfluss auf das Überleben haben, die Anzahl der befallenen Lymphknoten und das Vorhandensein der Ulceration des Primärtumors sind. Alle anderen Faktoren, die er getestet hat: Geschlecht, Alter, Lokalisation des Primärtumors, Dauer der Remission, Tumorstadium, Tumordicke, Clark Level, Pigmentierung und Lymphozyteninvasion, hatten keinen Einfluss auf die Prognose nach der Lymphknotendissektion. Während die Dicke des Primärtumors der wichtigste Einflussfaktor auf die Prognose im Stadium 1 war ( $p < 0,00000001$ ), spielte sie nach dem Befall der regionären Lymphknoten keine Rolle mehr ( $p = 0,5$ ). Für die verschiedene Anzahl der befallenen Lymphknoten in dem Dissektat ermittelte er die 3- Jahres-Überlebensraten. Und so betrug die 3-Jahres-Überlebensrate bei einem positiven Lymphknoten 66%, bei 2 bis 4 Lymphknoten 38% und bei mehr als 4 Lymphknoten 20 % ( $p < 0,001$ ). Die 10-Jahres-Überlebensrate betrug bei einem befallenen Lymphknoten 40%, während sie beim Befall von mehreren Lymphknoten bei 10% lag. Auch die Ulceration des Primärtumors war laut Balch et al. ein wichtiger Prognosefaktor für die Melanompatienten. Sie war der einzige Parameter des Primärtumors, der nicht nur für das Stadium 1 sondern auch für Stadium 2 ( Befall von regionären Lymphknoten) eine prognostische Aussagekraft hatte. Beim Vorhandensein der Ulceration lag die 3-Jahres-Überlebensrate bei 15 %, während sie bei der Abwesenheit der Ulceration 55 % betrug ( $p < 0,001$ ).

**Callery et al.** [12] bestätigten diese Ergebnisse in einer retrospektiven Studie mit 150 Melanompatienten, bei denen therapeutische Lymphknotendissektionen durchgeführt wurden. Folgende Faktoren wurden untersucht: Geschlecht, Alter,



Lokalisation, Satellitenmetastasen, die Charakteristika des Primärtumors, Zeitspanne von der Diagnose des Primärtumors bis zum Auftreten der Lymphknotenmetastasen und die Anzahl der befallenen Lymphknoten. Sie fanden heraus, daß die Anzahl der positiven Lymphknoten ( $p=0,033$ ), Ulceration des Primärtumors ( $p=0,024$ ) und darüber hinaus die Dicke des Primärtumors ( $p<0,001$ ) essentielle Einflussfaktoren darstellten. Es waren also nicht nur die Eigenschaften des Dissektats, sondern auch die des Primärtumors, die für die Prognose eine wichtige Rolle spielten. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug bei weniger als 4 befallenen Lymphknoten 45%, während sie bei mehr als 4 Lymphknoten auf 21% sank. Bei Ulceration des Primärtumors lag die 5-Jahresüberlebensrate bei 34% vs. 47% beim Fehlen der Ulceration. Schließlich lagen die 5-Jahres-Überlebensraten für die unterschiedlichen Dicken der Primärtumors bei 62%, 46%, 31% bzw. 0% für 0,01-0,99mm, 1,00-2,99mm, 3,00-3,99mm bzw. mehr als 4 mm. Die multivariate Analyse ergab, daß nur die Anzahl der positiven Lymphknoten und die Dicke des Primärtumors prognostisch wichtig waren.

Auch **Cohen et al.** [17] und **Karakousis et al.** [34] hielten die Anzahl der Lymphknoten für den wichtigsten Einflussfaktor für das Überleben. Karakousis untersuchte in seiner Studie die Einflussfaktoren bei 361 Patienten mit rezidivierenden malignen Melanomen. Er fand heraus, daß die Anzahl der befallenen Lymphknoten und die Dauer des rezidivfreien Intervalls zwischen der Erstdiagnose und dem Auftreten der Lymphknotenmetastasen ausschlaggebend für die Prognose der Patienten mit Lymphknotenmetastasen sind. So betrug die mittlere Überlebenszeit mit nur einem befallenen Lymphknoten 10 Monate, während sie mit mehr als einem Lymphknoten auf 6,9 Monate sank ( $p<0,05$ ). Die mittlere Überlebenszeit bei einer Zeitspanne von weniger als 1 Jahr zwischen der Erstdiagnose und dem Auftreten der Lymphknotenmetastasen lag bei 16 Monaten, während bei einer Zeitspanne von mehr als 1 Jahr die Patienten im Mittel 24 Monaten lebten ( $p<0,05$ ).

Laut Cohen beeinflusste die Lokalisation des Primärtumors die Prognose der Patienten nicht nur im Stadium 1, sondern auch im Stadium 2 d.h. mit nodaler Beteiligung. Diese Behauptungen konnten jedoch andere Autoren in ihren Patientenkollektiven nicht nachweisen [39, 11, 4].

**Day et al.** [22] bestätigten die Ergebnisse anderer Autoren [39, 11, 4] in ihrer prospektiven Studie. 46 Patienten mit malignen Melanomen und histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen wurden nach der Lymphknotendisektion beobachtet. Day konnte in dieser Patientengruppe nachweisen, daß die Anzahl der befallenen Lymphknoten die Prognose der Patienten bestimmt ( $p=0,0013$ ). Die Lymphknotenbeteiligung wurde in ihren Studien in Prozenten angegeben, und so hatten die Patienten mit 20% nodaler Beteiligung (d.h. 20% der regionären Lymphknoten waren vom Tumor befallen) wesentlich bessere Überlebenschancen als die Patienten mit einer größeren Infiltration. Neben der nodalen Infiltration spielte laut Day et al. auch die Dicke des Primärtumors eine große Rolle in der Prognoseschätzung der Patienten im Stadium 2 des Melanoms ( $p=0,0001$ ). Die Wahrscheinlichkeit, innerhalb der ersten 5 Jahren nach der Disektion ein Rezidiv zu erleiden, lag bei den Patienten mit  $<20\%$  nodaler Infiltration bei 11%, während sie bei nodaler Infiltration  $>20\%$  und einem Primärtumor  $>3,5\text{mm}$  bei 80% lag. Die Erkenntnis, daß die Prognose der Patienten im Stadium 2 des malignen Melanom vom Primärtumor abhängt, konnte von den anderen Autoren nicht bestätigt werden. Die Anzahl der befallenen Lymphknoten und die extrakapsuläre Infiltration war auch in der Studie von **Cascinelli et al.** [13] ausschlaggebend für die Überlebensrate und die Rezidivrate. Des weiteren hatten die Charakteristika des Primärtumors wie Histologie und Tumor-Level Einfluss auf die Prognose. Allerdings sind die Merkmale des Primärtumors wie Histologie und Level Einflussfaktoren im Stadium 1 des Melanoms und wirken sich laut meisten Autoren nicht auf die Prognose der Stadium-2-Patienten [39, 11,4].

Patienten mit einem infiltrierte Lymphknoten hatten laut Cascinelli et al. eine 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 43%, während Patienten mit 3 und mehr befallenen Lymphknoten nur eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 26% aufwiesen. Bei extrakapsulärer Infiltration betrug die 10-Jahres-Überlebensrate 32%, wohingegen sie bei der Abwesenheit des Kapseldurchbruchs bei 64% lag.

Bei manchen Autoren scheint die Anzahl der befallenen Lymphknoten keine Rolle zu spielen. **Monsour et al.** [41] beschrieben eine Gruppe von 48 Melanompatienten nach therapeutischen Lymphknotendisektionen der Axilla, Leiste oder Neckdissektionen. Die durchschnittliche Lymphknotenrezidivrate lag bei 52 %. Der einzige prognostische Faktor war das Alter der Patienten, wobei die älteren Patienten

(älter als 50) ein höheres Risiko hatten, einen Rezidiv zu erleiden, als die jüngeren Patienten ( 66% versus 31%). Weder die Anzahl der befallenen Lymphknoten, noch die extrakapsuläre Ausbreitung, noch die Lymphknotengröße beeinflussten die Prognose der Patienten. Möglicherweise war auch hier das Patientenkollektiv zu klein, um die Wirkung der Lymphknotencharakteristika zu beweisen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, daß vermutlich die Anzahl der tumorbefallenen Lymphknoten und die extrakapsuläre Ausbreitung für die Prognose der Patienten relevant sind. Die Merkmale des Primärtumors (Dicke, Level u.a.), die für die Prognose der Patienten im Stadium 1 von Bedeutung sind, scheinen im fortgeschrittenen Stadium keine Rolle mehr zu spielen.

In unserer Studie ließ sich dieser Zusammenhang statistisch nicht beweisen, da die Patientengruppe wahrscheinlich zu klein war.

## **5.2 Wirkung der Strahlentherapie**

### **5.2.1 Geschichtlicher Überblick**

Das maligne Melanom wurde sehr lange Zeit als ein extrem radioresistenter Tumor betrachtet. Dieses Dogma wird seit ca. 50 Jahren verbreitet, sein Ursprung ist unbekannt. Vielleicht liegt die Ursache darin, daß die primären Melanome komplett chirurgisch entfernt werden können, und somit die Chirurgie zunächst als die einzige Heilungsmaßnahme anerkannt wurde. Laut **Harwood** kann jedoch beim Lentigo maligna Melanom auch durch die Strahlentherapie eine komplette Remission erreicht werden, auch wenn diese teilweise bis zu 24 Monaten dauert [28].

Mit der Entwicklung der Megavolttherapie erlebte die Strahlentherapie des Melanoms vor allem im palliativen Bereich ein Wiederaufleben. Gleichzeitig wurden die Melanomzellen in vitro untersucht und auf ihre Strahlensensibilität geprüft.

In 1971 wurde eine Studie von **Barranco et al.** [5] publiziert, in der die Überlebensrate in Abhängigkeit von der Strahlendosis bei 3 verschiedenen Melanomzellarten dargestellt wurde. Die Kurven zeigten gemeinsam eine breite Schulter mit einer starken terminaler Senkung, was auf eine große Kapazität der Tumorzellen zurückgeht, die Strahlenschäden bei einer Dosis unterhalb von 4 Gy zu

reparieren. Auch andere Autoren kamen zu dem gleichen Ergebnis, als sie *in vitro* Melanomzellen bestrahlt haben [6, 30, 31, 32]. Das führte dazu, daß man von der konventionellen Behandlung mit 2 Gy abkam und eine Therapie mit wenigen Fraktionen und großen Einzeldosen durchführte. Viele Studien bestätigten den Vorteil der hypofraktionierten Therapie auch klinisch [28, 44, 45, 46, 35, 38]. Allerdings zeigte die einzige prospektive Untersuchung von **Sause et al.** [47] keinen Vorteil der hypofraktionierten Therapie zu den konventionellen Methoden. Er verglich eine hypofraktionierte (4 mal 8 Gy in 21 Tagen, 1 Tag pro Woche) mit der konventionellen Therapie (20 mal 2,5 Gy in 26 Tagen, 5 Tage in der Woche) und stellte keinen Unterschied in der Wirkung fest. Zusätzlich war die konventionelle Therapie vorteilhaft im Hinblick auf die Entwicklung von Spätschäden der Radiotherapie. Auch andere Autoren schlossen sich dieser Meinung an [14, 18, 50, 51].

### 5.2.2 Adjuvante Strahlentherapie

Der adjuvanten Strahlentherapie wurde in der Vergangenheit in der Literatur sehr wenig Beachtung geschenkt. Deshalb existieren sehr wenige Berichte zu diesem Thema, meistens handelt es sich um retrospektive Studien. Manche von ihnen weisen auf die Verlängerung der regionären lymphknotenrezidivfreien Zeit bei der Anwendung der Strahlentherapie hin, wobei die Überlebenszeit nicht verbessert wird [48, 33].

In der W.-C.- Röntgen-Klinik der Universität Gießen wurden die Patienten 4-5 mal pro Woche mit einer Einzeldosis von 1,8-3 Gy bestrahlt. Die Gesamtdosis betrug 46-55 Gy, die innerhalb von 5 Wochen erreicht wurde.

Wir haben in unserer Studie an der Wilhelm-Conrad-Röntgen-Klinik eine regionäre Rezidivfreiheit nach 5 Jahren von 70% erreicht. 9 Patienten von 42 bekamen jeweils ein regionäres Lymphknotenrezidiv. Die mittlere regionäre Lymphknotenrezidivfreie Zeit lag bei 41 Monaten.

Verglichen mit der Kontrollgruppe, die nach der Lymphknotendisektion nicht bestrahlt wurde, ergab sich in unserer Studie kein Vorteil der Bestrahlung. Auch die Überlebensrate blieb nach der Strahlentherapie unverändert.

Die einzige prospektive Studie zu diesem Thema wurde von **Creagan et al.** [20] durchgeführt. 56 Patienten mit malignen Melanomen wurden den beiden Therapiearmen zufällig zugeteilt: Lymphknotendisektion oder Lymphknotendisektion plus adjuvante Strahlentherapie. Die Patienten hatten histologisch gesichert vom Tumor befallene Lymphknoten. In der bestrahlten Gruppe ergab sich ein höherer Prozentsatz der Patienten mit nur einem befallenen Lymphknoten als in der Kontrollgruppe. Die Bestrahlung fand 5 mal in der Woche, mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy, statt, nach einer Teildosis von 25 Gy (nach 14 Bestrahlungstagen) erfolgte eine 3-4 wöchige Pause. Danach wurden noch mal 25 Gy verabreicht. Insgesamt ergaben sich 28 Bestrahlungstage mit einer Gesamtdosis von 50 Gy. In seiner Studie resultierte eine mediane rezidivfreie Zeit von 20 Monaten in der bestrahlten Gruppe vs. 9 Monaten in der Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis war nahezu signifikant ( $p=0,07$ ). Auch die Überlebenszeit war in der Bestrahlungsgruppe besser: 33 Monate verglichen mit 22 Monaten in der Bestrahlungsgruppe. Aber auch hier war der Unterschied statistisch nicht signifikant ( $p=0,09$ ). Wenn man nur die Patienten mit einem positiven Lymphknoten in den beiden Gruppen betrachtete, ergaben sich Überlebensraten in der Bestrahlungsgruppe von 43 Monaten vs. 30 Monate in der Kontrollgruppe. Die Unterschiede waren nicht signifikant ( $p=0,15$ ). Die rezidivfreie Zeit bei den Patienten mit nur 1 positiven Lymphknoten wurde nicht durch die Bestrahlung beeinflusst, sie betrug in beiden Gruppen 20 Monate. In seiner Studie konnte Creagan den Nutzen der adjuvanten Strahlentherapie statistisch nicht nachweisen. Die Bestrahlung konnte weder die rezidivfreie Zeit noch die Überlebenszeit statistisch signifikant verbessern. Die regionäre Lymphknotenrezidivrate wurde nicht untersucht.

Die Schwachpunkte dieser Studie waren zum einen die 3-4 wöchige Pause zwischen den Bestrahlungen, zum anderen die niedrige Einzeldosis. Auch wurde die regionäre Lymphknotenrezidivrate nicht untersucht, die von der Bestrahlung vermutlich am meisten profitiert [33, 48].

**Johanson et al.** [33] berichtete von seiner retrospektiven Studie, bei der 22 Patienten mit malignen Melanomen und therapeutischen Lymphknotendisektionen

im Bereich der Axillen bzw. Leisten teilnahmen. Ausgesucht wurden Patienten mit multiplen befallenen Lymphknoten, extrakapsulärer Ausbreitung oder Lymphknoten, die größer als 3 cm waren. Die „follow up“ Zeit betrug mindestens 3 Monate. Nach der Lymphknotendisektion befürchtete man, daß nicht alle Mikrometastasen entfernt wurden, und so erhielten die Patienten eine adjuvante Strahlentherapie. Bestrahlt wurde mit hohen Einzeldosen (8 Gy) in 3 Fraktionen (0-7-21). Die Patienten bekamen am 0., 7. und 21. Tag der Bestrahlung insgesamt eine Gesamtdosis von 24 Gy. Bis zum Ende der Studie bekamen 18 von den 22 Patienten kein regionäres Lymphknotenrezidiv, dies entsprach einer Rate der Lymphknotenrezidivfreiheit von 82%. 10 von diesen 18 Patienten waren 44 Monate nach der Bestrahlung völlig rezidivfrei. 8 Patienten ohne ein regionäres Lymphknotenrezidiv bekamen Fernmetastasen, 5 von ihnen hatten bei der histologischen Untersuchung eine Kapselperforation. Johanson et al. folgerten aus ihren Untersuchungen, daß durch die Bestrahlung die regionäre Lymphknotenrezidivrate gesenkt wurde. Die Folgen der systemischen Beteiligung des malignen Melanoms, sichtbar an der Fernmetastasierung z.B. nach Kapselperforation und Einbruch des Tumors in die Gefäße, konnten jedoch durch die Strahlentherapie nicht beeinflusst werden.

**Strom und Ross** beschrieben in ihrer Studie 28 Patienten, die eine Strahlentherapie nach Axillendisektion erhalten haben [50]. Histologisch wurden bei den Patienten in den Dissektaten im Mittel 10 positive Lymphknoten festgestellt, der Median lag bei 5, Kapselperforationen wurden 16 mal beobachtet. Bei 7 Patienten konnte der Tumor durch die Disektion nicht ganz entfernt werden, so daß in der Axilla noch ein Residualtumor blieb. Die mediane „follow up“ Zeit lag bei 56 Monaten ( zwischen 6 und 140 Monaten). Bestrahlt wurden die Axillen, die Fossa supraclavicularis und die unteren jugulären Lymphknoten. Die Bestrahlung, die mit 6 MeV Photonen durchgeführt wurde, erfolgte meistens mit einer Gesamtdosis von 30 Gy in 5 Fraktionen mit Einzeldosen von 6 Gy, die 2 mal in der Woche gegeben wurden. 6 Patienten erhielten niedrige Einzeldosen (2 Gy) und Gesamtdosen von 40 bzw. 50 Gy. 5 Patienten mit makroskopischen Residualtumoren wurden mit hohen Dosen (6 bzw. 7 Gy) bis zu einer Gesamtdosis von 36 bzw. 35 Gy bestrahlt. Am Ende der Studie waren mehr als die Hälfte der Patienten am Leben. 13 Patienten sind an den Folgen des Tumors gestorben, 4 hatten Fernmetastasen und 11 von den 28 Patienten waren rezidivfrei. 7 Patienten lebten mehr als 5 Jahre ohne Rezidive,

die längste rezidivfreie Zeit betrug 149 Monate. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 50,1%, die regionäre Lymphknotenrezidivfreiheitsrate (am Ende der Studie) lag bei den Patienten, die keinen Residualtumor hatten, bei 95% (20 von 21 Patienten), während sie für die Patienten mit einem Residualtumor bei 43% lag (4 von 7 Patienten). Regionäre Lymphknotenrezidive tauchten also bei 5 Patienten auf, von denen 4 schon vor der Bestrahlung einen makroskopischen Residualtumor an der Bestrahlungsstelle aufwiesen.

Vor kurzem wurde in Australien eine retrospektive Studie von **Corry et al.** veröffentlicht [19], in der 42 Patienten mit malignen Melanomen ohne einen makroskopischen Residualtumor nach einer therapeutischen Dissektion von Axilla, Leiste oder Hals teilnahmen. Die Histologie der Lymphknoten war stets positiv, in den meisten Fällen waren mehrere Lymphknoten mit zusätzlicher Kapselperforation betroffen. Nach der Dissektion wurden die Patienten in einem Abstand von ca. 2,2 Monaten (Median) bestrahlt. Die mediane Gesamtdosis betrug 50 Gy (30-60 Gy), der Median der Einzeldosis lag bei 2 Gy (2-7,5 Gy, 90%<3 Gy). Die häufigsten Bestrahlungsschemata sahen folgendermaßen aus: 50 Gy in 25 Fraktionen, 5 pro Woche oder 60 Gy in 30 Fraktionen, 5 pro Woche. Mit dieser Bestrahlung erreichten sie eine mediane rezidivfreie Zeit von 12 Monaten, 35% der Patienten waren nach 2 Jahren rezidivfrei, nach 5 Jahren waren es noch 26%. Die Anzahl der Patienten mit regionären Lymphknotenrezidiven nach 5 Jahren lag bei 20% (80% der Patienten waren nach 5 Jahren frei von Lymphknotenrezidiven), die Rezidivrate allgemein nach 5 Jahren lag bei 74%. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 33%, mit einer medianen Lebensdauer von 27 Monaten.

**Burmeister et al.** [9] aus Australien veröffentlichten eine retrospektive Studie, in der 57 Patienten mit malignem Melanom nach einer Lymphknotendissektion nachbestrahlt wurden. Bei 31 der Patienten wurde jeweils eine palliative Strahlentherapie durchgeführt, da die Metastasen nicht in toto excidiert werden konnten oder ein Rezidiv vorlag. Bei 26 Patienten wurden die Metastasen vollständig entfernt und danach eine adjuvante Strahlentherapie durchgeführt. Die Anzahl der befallenen Lymphknoten variierte von 1 bis 25 (Median 3), 25 von den 26 Patienten hatten eine extrakapsuläre Infiltration des Tumors. Je nach der Ausbreitung der Lymphknotenmetastasen und der Lokalisation wurden verschiedene Bestrahlungsmethoden und Dosen gewählt, die leider aus dem Artikel nicht zu

entnehmen sind. Von dem gesamten Patientenkollektiv bekamen 21 Patienten hohe Einzeldosen ( $>4$  Gy pro Fraktion), 36 Patienten erhielten kleinere Einzeldosen ( $<4$  Gy). Die mediane „follow-up“-Zeit betrug 12 Monate (3-54 Monate). In dieser Zeit bekamen 12% der Patienten mit der adjuvanten Bestrahlung ein regionäres Lymphknotenrezidiv, 65% der Patienten erlitten Fernmetastasen. Die mediane rezidivfreie Zeit nach der adjuvanten Strahlentherapie lag bei 11 Monaten, die Überlebenszeit bei 20 Monaten. Die 1-Jahr-Überlebensrate betrug 85%. Die Rate der regionären Rezidivfreiheit (in dem bestrahlten Gebiet) im Patientenkollektiv, das länger als 1 Jahr beobachtet werden konnte („follow up“ länger als 12 Monate), verbesserte sich nach der Bestrahlung mit hohen Einzeldosen (Anzahl der rezidivfreien Patienten: 55%) im Gegensatz zu den kleineren Fraktionen (Anzahl der rezidivfreien Patienten: 22%).

Auch **Hansson et al.** [27] beschrieben viel bessere Ergebnisse bezüglich der regionären Lymphknotenrezidivrate nach einer adjuvanten Strahlentherapie der Axilla oder Leiste als nach alleinigen chirurgischen Therapie. Im Rahmen einer prospektiven Studie hatte er 30 Patienten mit adjuvanter Therapie behandelt. 31 Patienten, die nur chirurgisch behandelt wurden, bildeten seine Kontrollgruppe. Die Bestrahlung wurde 7 mal pro Woche mit Einzeldosen von 6 Gy durchgeführt. Die Gesamtdosis lag bei 42 Gy. In der Studie konnte man feststellen, daß die Bestrahlung keine Auswirkung auf die Überlebensrate hatte. Die Anzahl der regionären Rezidive war in der Bestrahlungsgruppe kleiner (5 von 30 Patienten) als in der Kontrollgruppe (12 von 31 Patienten). Das relative Risiko, ein regionäres Rezidiv zu erleiden lag in der Bestrahlungsgruppe bei 0,29.

Ebenso versuchten **Fenig et al.** [23] die adjuvante Therapie mit verschiedenen Therapieschemata durchzuführen und beschrieben sie in ihrer retrospektiven Studie. In der Zeit zwischen 1989 und 1996 wurde bei 25 Patienten mit malignen Melanomen und Lymphknotenmetastasen erst eine Dissektion und danach eine adjuvante Bestrahlung durchgeführt. Die Histologie der Dissektate ergab bei allen Patienten multiple ( $>4$ ) Lymphknotenmetastasen und/oder extrakapsuläre Infiltrationen. Verschiedene Bestrahlungspläne wurden angewandt, meisten wurden die Patienten mit 3 Gy jeden Tag in 10 Fraktionen oder 5 Gy in 6 Fraktionen 2 mal die Woche bestrahlt. Bei der Bestrahlung mit Einzeldosen  $<3$  Gy (8 Patienten) ergab sich im Verlauf der Studie eine regionäre Lymphknotenrezidivfreiheitsrate von 87,5%, die



lymphknotenrezidivfreie Zeit betrug im Mittel 44 Monate (zwischen 6 und 312 Monaten). Größere Einzeldosen ( $>3$  Gy), die bei 17 Patienten angewandt wurden, führten zu keiner signifikanten Verbesserung der regionären Lymphknotenrezidivfreiheit oder rezidivfreien Zeit ( $p>0,05$ ). Die regionäre Lymphknotenrezidivfreiheitsrate betrug hier 82,3%, die mittlere rezidivfreie Zeit lag bei 27 Monaten (zwischen 3 und 120 Monaten). Insgesamt lag die regionäre Lymphknotenrezidivfreiheitsrate nach der adjuvanten Bestrahlung bei 84% mit einer mittleren Dauer der Lymphknotenrezidivfreiheit von 36 Monaten (zwischen 3 und 312 Monaten).

Die meisten Ergebnisse zur adjuvanten Strahlentherapie liegen bei Neckdissektion vor. **Ang et al.** [3] behandelte 174 Melanompatienten mit Strahlentherapie der Halsregion. 79 Patienten präsentierten sich mit einem Primärtumor von  $>1,5$  mm Dicke (Clark  $>4$ ) aber ohne tastbare Lymphknoten. Bei diesen Patienten wurde der Primärtumor excidiert, die Lymphknoten und der Primärtumor elektiv (prophylaktisch) mit Elektronen mit 6-9 MeV und einer Einzeldosis von 6 Gy bestrahlt. Über 2.5 Wochen wurde eine Gesamtdosis von 30 Gy in 5 Fraktionen verabreicht. Die zweite Gruppe der Patienten, bestehend aus 32 Patienten, hatte neben dem Primärtumor eine tastbare Lymphadenopathie. Diese Patienten bekamen eine Primärtumorexcision und eine eingeschränkte Neckdissektion. Bestrahlt wurden der Primärtumor und die ipsilaterale Lymphknotenbahnen bis zu der Fossa supraclaviculare. 7 Patienten dieser Gruppe wurden präoperativ mit 24 Gy in 4 Fraktionen, 2 mal in der Woche bestrahlt. Der Rest bekam postoperativ 30 Gy in 5 Fraktionen, 2,5 mal in der Woche. Die 3. Gruppe beinhaltete 63 Patienten mit excidiertem Primärtumor und neu aufgetretenen regionären Lymphknotenmetastasen. Bei ihnen wurde zunächst eine Neckdissektion durchgeführt. Des weiteren erfolgte eine Bestrahlung der Lymphknotenbahnen bis zu Fossa supraclaviculare und des Areals des excidierten Primärtumors. Lag die Primärexcision länger als 1 Jahr zurück, so wurde dieses Areal nicht mehr bestrahlt. 12 Patienten wurden präoperativ mit 24 Gy in 4 Fraktionen, 2 mal die Woche bestrahlt, 51 Patienten bekamen postoperativ 30 Gy in 5 Fraktionen, 2,5 mal die Woche. Die mediane „follow up“ Zeit lag bei 35 Monaten (zwischen 3 und 112 Monaten). Bei den Patienten, die sich einer adjuvanter Therapie unterzogen haben, war die regionäre Lymphknotenrezidivrate unabhängig von der Anzahl der

befallenen Lymphknoten und der extrakapsulärer Ausbreitung. Die regionäre Lymphknotenrezidivfreiheit nach 5 Jahren lag bei den Patienten mit mehr als 3 positiven Lymphknoten und extrakapsulärer Ausbreitung bei 90%, bei weniger als 3 positiven Lymphknoten bei 89%. Die 5-Jahres-Überlebensrate war bei den Patienten mit weniger als 3 befallenen Lymphknoten günstiger als bei mehreren positiven Lymphknoten (39% vs. 23%,  $p=0,2$ ). Die extrakapsuläre Ausbreitung beeinflusste nicht die Überlebensrate. In seiner früheren Studie untersuchte Ang [2] 83 Patienten, die genauso wie in seiner späteren Studie (s. oben) in 3 Gruppen eingeteilt wurden. Die 1. Gruppe bestand aus 35 Patienten mit einem Primärtumor ohne tastbare Lymphadenopathie nach einer elektiven Neckdissektion. Sie wurde mit 6 Gy pro Fraktion, 2 mal die Woche, bis zu 30 Gy in 2,5 Wochen bestrahlt. Die 2. Gruppe setzte sich aus 15 Patienten zusammen, die einen Primärtumor und tastbare Lymphadenopathie hatten. Der Primärtumor wurde excidiert, gleichzeitig erfolgte eine Neckdissektion. Die Bestrahlung erfolgte präoperativ mit 24 Gy in 4 Fraktionen über 2 Wochen, oder postoperativ mit 30 Gy in 5 Fraktionen über 2,5 Wochen. Schließlich bestand die 3. Gruppe aus 33 Patienten, bei denen schon früher der Primärtumor entfernt wurde, und jetzt Lymphknotenmetastasen auftraten. Bei diesen Patienten wurde eine Neckdissektion und post- oder präoperative Strahlentherapie durchgeführt. Die Bestrahlung erfolgte genauso wie in der 2. Gruppe (s. oben). Von der 2. Gruppe waren 9 von den 15 Patienten nach einer medianen „follow up“ Zeit von 20 Monaten rezidivfrei. Die regionäre Lymphknotenrezidivfreiheit nach 2 Jahren lag bei 90%, die 2-Jahres-Überlebensrate bei 71%. In der 3. Gruppe waren 21 von 33 Patienten nach einer medianen „follow up“ Zeit von 16 Monaten rezidivfrei. 3 Patienten bekamen ein regionäres Lymphknotenrezidiv. Die regionäre Lymphknotenrezidivfreiheit nach 2 Jahren lag bei 83%, die 2-Jahres-Überlebensrate bei 69%. Insgesamt lag die regionäre Lymphknotenrezidivfreiheit nach 2 Jahren nach einer therapeutischen Neckdissektion (wenn Lymphknotenmetastasen palpabel sind) in der Gruppe 2 und 3 bei 85%.

**O'Brien et al.** [43] beschrieb 80 Patienten mit Neckdissektion bei Lymphknotenmetastasen des malignen Melanoms. 27 der Patienten unterzogen sich einer anschließenden Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 33 Gy in 6 Fraktionen über 2,5 Wochen verteilt. Bei diesen Patienten war die Anzahl der befallenen Lymphknoten im Vergleich zu der Kontrollgruppe größer. Es gab nur 2 regionäre

Lymphknotenrezidive (7%) im Vergleich zu der nicht bestrahlten Gruppe, bei der 12 Lokalrezidive beobachtet wurden (23%). Diese Unterschiede waren, obwohl die Anzahl der Patienten klein war, nah an der statistischen Signifikanz ( $p=0,08$ ).

Wir haben in unserer Studie die Wirkung der adjuvanter Strahlentherapie auf die regionäre Rezidivrate und Überlebensrate getestet. Da die Bestrahlung vor allem die regionäre Rezidivfreiheitsrate verbessern soll [33, 48], haben wir unsere Ergebnisse im Hinblick auf die regionäre Rezidivfreiheit mit denen der anderen Autoren in einer Tabelle zusammengefasst und miteinander verglichen. Man kann aus der Tabelle 5.2.1. entnehmen, daß unsere Daten bezüglich der regionären Rezidivfreiheit vergleichbar mit den anderen Studien waren. Eine Reduktion der regionären Rezidivrate durch die postoperative Bestrahlung gegenüber alleiniger Lymphknotendissektion war in unserem Krankengut aber nicht nachweisbar.

	Anzahl der Patienten	reg. Rezidivfreiheit*	reg. Rezidivfreiheit		
			1-Jahres	2-Jahres	5-Jahres
<b>Unsere Studie</b>	42	79%	87%	81%	70%
<b>Johanson</b>	22	84%			
<b>Strom</b>	28	95%			
<b>Ang</b>	174			83%	90%
<b>Burmeister</b>	57		88%		
<b>Fenig</b>	25	84%			
<b>O'Brien</b>	80	93%			

**Tabelle 5.2.1 Vergleich der regionären Rezidivfreiheit nach Op+Bestrahlung zwischen verschiedenen Autoren. \*)Anteil der lymphknotenrezidivfreien Patienten bezogen auf die Anzahl der Patienten, die an der Studie teilnahmen**

<b>Autoren</b>	<b>Einzeldosis (Gy)</b>	<b>Gesamtdosis (Gy)</b>	<b>Fraktionen</b>	<b>Fraktionen/ Woche</b>	<b>Dauer (Wochen)</b>
<b>Unsere Studie</b>	2-3	45-54	15-27	4-5	6
<b>Creagan</b>	1,8	50	28	5	9
<b>Johanson</b>	8	24	3	1	3
<b>Storm</b>	6	30	5	2	2,5
<b>Corry</b>	2	50	25	5	5
	2	60	30	5	6
<b>Fenig</b>	3	30	10	7	1,5
	5	30	6	2	3
<b>Ang</b>	6	30	5	2	3
<b>O'Brien</b>	5,5	33	6	2-3	2,5

**Tabelle 5.2.2: Bestrahlungsparameter bei anderen Autoren**

In der Tabelle 5.2.2. sind die Bestrahlungsschemata anderer Autoren zusammengefasst. Wie wir sehen, benutzten die meisten Autoren größere Einzeldosen. Bei Storm [50], Ang [2] und O'Brien [43] wurden größere Einzeldosen, aber auch viel kleinere Gesamtdosen verabreicht. Die Einzeldosen lagen um 5-6 Gy, d.h. doppelt so groß wie unsere Einzeldosen, die Gesamtdosen betrugen ca. 30 Gy. Die Bestrahlung wurde in wenigen Fraktionen, in wenigen Wochen durchgeführt. Im Gegensatz dazu wurde unsere Strahlentherapie in kleine Dosen von 1,8-3 Gy aufgeteilt, die in vielen Fraktionen über Wochen gegeben wurden. Einige frühere Studien suggerieren, daß das maligne Melanom auf größere Einzeldosen empfindlicher reagiert als auf kleinere Dosen [37,33]. Daraus könnte man folgern, daß unsere Einzeldosen zu niedrig waren, um eine signifikante Besserung der regionären Lymphknotenrezidivfreiheit zu erzielen.

Auf der anderen Seite kann man die Studie von Fenig et al. [23] zur Rate ziehen, bei der unterschiedliche Bestrahlungsschemata angewandt wurden (s. oben). Sie verglichen Bestrahlungen mit größeren Einzeldosen (5 Gy) versus kleineren Dosen (3 Gy). Die Gesamtdosis blieb konstant. Die Studie ergab keinerlei Unterschiede

zwischen den beiden Therapien, weder in der regionären Rezidivrate noch in der Überlebensrate.

Zusammenfassend konnten wir in unserer Studie keinen Vorteil der adjuvanten Strahlentherapie gegenüber alleiniger Dissektion nachweisen. Um die Ergebnisse der anderen retrospektiven Studien, die die Strahlentherapie empfehlen, zu bestätigen, sollten in Zukunft weitere prospektive, kontrollierte und randomisierte Studien durchgeführt werden. Auch der Vergleich mit anderen Therapien (v.a. Interferontherapie) sollte durchgeführt werden.

### **5.3 Nebenwirkungen der Strahlentherapie**

Die Patienten haben die Strahlentherapie gut toleriert. Nur 3 Patienten entwickelten nach der Strahlentherapie eine Fibrose. Bezüglich der anderen Nebenwirkungen ergab sich zwischen der Bestrahlungs- und der Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied. Vor allem die häufigste Spätwirkung, das Ödem, konnte durch konservative Methoden gut kontrolliert werden. Folglich können wir die Nebenwirkungen der Strahlentherapie als akzeptabel niedrig ansehen.

Auch bei anderen Autoren waren die Spätwirkungen der Bestrahlung vergleichbar mit denen der Dissektion, und deshalb akzeptabel [9, 23, 47, 48]. Bei **Burmeister et al.** [9] bekam 1 von 26 Patienten, die adjuvant bestrahlt wurden, eine Fibrose. Die häufigsten Nebenwirkungen der Bestrahlung waren Ödeme, die aber mit konservativen Mitteln gut zu behandeln waren und für die Patienten keine erhebliche Belastung darstellten. Insgesamt war die Nebenwirkungsrate von der Einzel- und Gesamtdosis unabhängig.

Die Strahlentherapie, die von **Storm und Ross** [50] durchgeführt wurde, wurde von den Patienten auch gut vertragen. 5 von 28 Patienten entwickelten Armödeme, wobei aber bei keinem der Patienten Funktionseinschränkungen auftraten. 2 von diesen 5 Patienten bekamen ein regionäres Rezidiv, so daß man nicht genau sagen kann, ob die Ödeme tumorbedingt oder durch die Bestrahlung entstanden. Es wurden keine anderen Spätschäden wie Pneumonitis oder Plexusschäden in der bestrahlten Region festgestellt.

Die Studie von **Ang et al.** [2] ergab eine exzellente Verträglichkeit der Strahlentherapie nach Neckdissektion. Die Bestrahlung wurde von den 174 Patienten gut toleriert, weniger als 5% bekamen eine Mucositis oder Epitheliolyse. Die Spätschäden der Bestrahlung wurden nur bei 3 Patienten beobachtet. Dazu gehörte eine Fibrose, Schwerhörigkeit und die Freilegung des Knorpels der Ohrmuschel.

In der Studie von **Hansson et al.** [27] wurden die Spätnebenwirkungen häufiger in der Bestrahlungsgruppe als in der Kontrollgruppe beschrieben. 13 von 21 Patienten, die mehr als 1 Jahr nach der Strahlentherapie überlebt haben, hatten eine leichte bis schwere Fibrose.

Insgesamt traten Spätschäden nach der Strahlentherapie in der Leistenregion häufiger auf als in der Axilla. [9, 23, 47, 48].

Zusammenfassend lässt sich sagen, daß die Strahlentherapie eine gut verträgliche Therapieform darstellt, die mit wenigen und selten auftretenden Akut- und Spätschäden belastet ist. Die akuten Nebenwirkungen bestehen meistens in Erythemen, selten kommen schwerwiegendere Schäden wie Epitheliolyse vor. Aber auch die Langzeitschäden wie Fibrose und Beeinträchtigungen von Motorik oder Sensibilität stellen eher eine Seltenheit dar. Folglich ist die Strahlentherapie bezüglich der Nebenwirkungsrate sicherlich eine empfehlenswerte Therapie.

## **6 Zusammenfassung**

Bei unserer Untersuchung handelte es sich um eine retrospektive Studie, deren Ziel es war, den Nutzen der adjuvanten Strahlentherapie nach einer Lymphknotendisektion bei Patienten mit malignen Melanomen und Lymphknotenmetastasen zu evaluieren. Aus diesem Grund verglichen wir die Gruppe von 42 Patienten, die sich einer adjuvanten Bestrahlung nach der Lymphknotendisektion unterzogen haben, mit einer Kontrollgruppe, bei der nur eine Disektion durchgeführt wurde (matched pairs). Voraussetzung für die Aufnahme in unser Patientenkollektiv war eine positive Histologie der Dissektats, kein zweites Malignom, keine Fernmetastasen und die Durchführung der Operation und der Bestrahlung in unserer Universitätsklinik. Die Bestrahlung der 42 Patienten fand mit Einzeldosen von 1,8-3 Gy statt. Sie wurde 3-5 mal pro Woche bis zu einer Gesamtdosis von 46-55 Gy verabreicht, insgesamt über eine Zeitspanne von 2-6 Wochen.

Zunächst untersuchten wir in unserer Kontrollgruppe den Einfluss von: Geschlecht, Alter, Lokalisation des Primärtumors, Dicke, Clark Level, Histologie, TNM Stadium, befallenen LK in dem Dissektat, Kapselperforation, Zeitspanne zwischen dem Primärtumor und dem Auftreten der Lymphknotenmetastasen auf die regionäre Rezidivrate und die Überlebenszeit. Statistisch konnte keine Abhängigkeit zwischen diesen Einflussfaktoren und den Zielgrößen (regionäre Rezidivrate und Überlebenszeit) nachgewiesen werden. Nur die Daten bezüglich der Anzahl der befallenen Lymphknoten waren nah an der Signifikanz ( $p=0,09$ ).

Als nächstes haben wir unseren beiden Gruppen bezüglich der regionären Lymphknotenrezidivraten, die Rezidivraten und die Überlebensraten verglichen. In den Gruppen wurden im Verlauf der Studie jeweils 9 Lymphknotenrezidive im OP-Bereich beobachtet. Die regionäre 2- bzw. 5-Jahres-Rezidivfreiheitsrate betrug in der Bestrahlungsgruppe 81% bzw. 70%. Ähnlich sahen die Zahlen in der Kontrollgruppe aus ( 76% bzw. 72%), so daß man bezüglich der regionären Lymphknotenrezidive keinen Unterschied feststellen konnte ( $p=0,75$  ). Auch in der Frage nach der allgemeinen Rezidivfreiheit waren keine Unterschiede zu finden. In

der Bestrahlungsgruppe lagen die 2- bzw. 5- Jahres-Rezidivfreiheitsraten bei 48% bzw. 37%, in der Kontrollgruppe lagen sie bei 44% bzw. 39% ( $p=0,74$ ). Schließlich haben wir den Einfluss der Bestrahlung auf die Überlebensrate geprüft, aber auch hier waren die Therapiearme gleich wirksam ( $p=0,35$ ). Die 2- bzw. 5-Jahres-Überlebensrate lag in der Bestrahlungsgruppe bei 58% bzw. 47% vs. 58% bzw. 38% in der Kontrollgruppe. Bezüglich der Nebenwirkungsrate stellte sich die Strahlentherapie als eine gut verträgliche Therapie dar, die Nebenwirkungen (Ödeme, Beweglichkeitseinschränkungen und Sensibilitätseinschränkungen) glichen den der alleinigen Dissektion. Strahlenbedingte Fibrosen kamen nur bei 3 Patienten von 42 vor.

Aus unserer Studie geht hervor, daß die Strahlentherapie in unserer Klinik, so wie sie beim malignen Melanom durchgeführt wurde, keine besseren Ergebnisse im Vergleich zu der alleinigen Lymphknotendissektion aufwies. Weder die regionäre Rezidivfreiheit noch die Überlebensrate konnten durch die Bestrahlung verbessert werden. Möglicherweise wäre eine Bestrahlung mit höheren Einzeldosen wirksamer.



## **7 Literaturverzeichnis**

1. Adair FE.

Treatment of melanoma: report of four hundred cases.

Surgery Gynecology Obstetrics 1936; 62: 406-419

2. Ang KK, Byers RM, Peters LJ, et al.

Regional Radiotherapy as adjuvant treatment for head and neck malignant melanoma. Archives of Otolaryngology Head Neck Surgery 1990; 116: 169-172

3. Ang KK, Peters LJ, Weber RS, et al.

Postoperative radiotherapy for cutaneous melanoma of the head and neck region.

International Journal of Radiation Oncology Biol Phys 1994 ;30: 795-798

4. Balch CM, Soong SJ, Murad T, et al.

A multifactorial analysis of Melanoma. III. Prognostic factors in melanoma patients with lymph node metastases ( Stage III).

Annals of Surgery 1981; 193: 377-388

5. Barranco SC, Romsdahl MM, Humphrey RM.

The radiation response of human malignant melanoma cells grown in vitro.

Cancer Research 1971; 31: 830-833

6. Bentzen SM, Overgaard J, Thames HD, et al.

Clinical radiobiology of malignant melanoma.

Radiotherapy and Oncology 1989; 16: 169-182

7. Bowsher WG, Taylor BA, Hughes LE.

Morbidity, mortality, and local recurrence following regional node dissection for melanoma.

British Journal of Surgery 1986; 73: 906-908

8. Braun- Falco O, Plewig G, Wolff HH.  
Dermatologie und Venerologie; Kapitel: Maligne Melanome .  
4. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 1996
9. Burmeister BH, Rad FF, Smithers BM, Poulsen M, et al.  
Radiation therapy for nodal disease in malignant melanoma.  
World Journal of Surgery 1995; 19: 369-371
10. Byers RM, et al.  
The role of modified neck dissection in the treatment of cutaneous melanoma of the head and neck.  
Archives of Surgery 1986; 121:1338-1341
11. Calabro A, Singletary SE, Balch CM.  
Patterns of relapse in 1001 consecutive patients with melanoma nodal metastasis.  
Archives of Surgery 1989; 124: 1051-1055
12. Callery C, Cochran AJ, Roe DJ, et al.  
Factors prognostic for survival in patients with malignant melanoma spread to the regional lymph nodes.  
Annals of Surgery 1982; 196: 69-75
13. Cascinelli N, Vaglini M, Nava M, et al.  
Prognosis of skin melanoma with regional node metastasis (stage 2).  
Journal of Surgical Oncology 1984; 25: 240-247
14. Choi KM, Withers HR, Rotman M.  
Intracranial metastases from melanoma. Clinical features and treatment by accelerated fractionation.  
Cancer 1985; 56: 1
15. Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, Mihim MC.

The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin.

Cancer Research 1969; 29: 705-726

16. Cochran AJ.

Malignant melanoma. 10 years' experience in Glasgow, Scotland.

Cancer 1969; 23: 1190-1199

17. Cohen MH, Ketcham AS, et al.

Prognostic factors in patients undergoing lymphadenectomy for malignant melanoma.

Annals of Surgery 1977; 186: 635-642

18. Cooper JS, Carella R.

Radiotherapy of intracerebral metastatic malignant melanoma.

Radiology 1980; 134: 735-738

19. Corry J, Smith JG, Bishop M, et al.

Nodal radiation therapy für metastatic melanoma.

International Journal of Radiation Oncology Biol Phys. 1999; 44: 1065-1069

20. Creagan ET, Cupps RE, Ivins JC, et al.

Adjuvant radiation therapy for regional nodal metastases from malignant melanoma: a randomized prospective study.

Cancer 1978; 42: 2206- 2210

21. Das Grupta TK.

Results of treatment of 269 patients with primary cutaneous melanoma: A 5-year prospective study.

Annals of Surgery 1977; 186: 201-209

22. Day CL Jr, Sober AJ, Lew RA, et al.

Malignant melanoma patients with positive nodes and relatively good prognosis.

Cancer 1981; 47: 955-962

23. Fenig E, Eidelevich E, Njuguna E, et al.

Role of radiation therapy in the management of cutaneous melanoma .

American Journal of Clinical Oncology 1999; 22: 184-186

24. Fortner JG, Woodruff J, Schottenfeld D, MacLean B.

Biostatistical basis of elective node dissection for malignant melanoma.

Annals of Surgery 1977; 186: 101-103

25. Fortner JG, Booker RF, Pack GT.

Results of groin dissection for malignant melanoma in 220 patients.

Surgery 1964 ; 55: 485-495

26. Grob JJ, Dreno B, Salmoniere P, et al.

Randomised trial of interferon alfa-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1,5 mm without clinically detectable node metastases.

The Lancet 1998; 351; 1905-1910

27. Hansson J., Johansson H., Ringborg U.

Postoperative radiotherapy following surgery for regional lymph node metastasis in malignant melanoma: Proceedings of the Third International Conference on melanoma. Melanoma Research 1993; 3: 90

28. Harwood AR.

Conventional fractionated radiotherapy for 51 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma.

International Journal of Radiation Oncology Biol and Phys 1983; 9; 1019-1021

29. Hauschild A, Dummer R, Garbe C, et al.

Adjuvante Interferon Alfa Therapie beim Melanom.

Der Hautarzt 1998; 49: 167-169

30. Hornsey S.

The relationship between total dose, number of fractions and fraction size in the response of malignant melanoma in patients.

British Journal of Radiology 1978; 51: 905-909

31. Hornsey S.

The radiosensitivity of melanoma cells in culture .

British Journal of Radiology 1972; 45: 158-160

32. Hornsey S.

The radiation response of human malignant melanoma cells in vitro and in vivo.

Cancer Research 1972; 32: 650-651

33. Johanson CR., Harwood AR, Cummings BJ, Quirt I.

Radiotherapy in nodular melanoma.

Cancer 1983; 51: 226-232

34. Karakousis CP, Seediq MK, Moore R.

Prognostic value of lymph node dissection in malignant melanoma.

Archives of Surgery 1980; 115: 719-722

35. Katz HP.

The results of different fractionation schemes in the palliative irradiation of metastatic melanoma.

International Journal of Radiation Oncology Biol Phys 1981; 7: 907

36. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al.

Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the eastern cooperative oncology group trial EST 1684.

Journal of Clinical Oncology 1996; 14: 7-17

37. Kiss B.

Large dose per fraction irradiation in the treatment of melanoma.

Melanoma Research 1993; 3: 91

38. Konefal JB, Emami B, Pilepich MV.

Analysis of dose fractionation in the palliation of metastases from malignant melanoma. *Cancer* 1988; 61: 243-246

39. Lee RJ, Gibbs JF, Proulx GM, et al.

Nodal basin recurrences following lymph node dissection for melanoma: implications for adjuvant radiotherapy.

*International Journal of Radiation Oncology Biol Phys* 2000; 46: 467-474

40. Miller EJ, Synnertvedt M, Schultz D, et al.

Locoregional nodal relapse in melanoma.

*Surgery and Oncology* 1992; 1: 333

41. Monsour PD, Sause WT, Avent JM, et al.

Local control following therapeutic nodal dissection for melanoma.

*Journal of Surgical Oncology* 1993; 54: 18-22

42. O'Brien CJ, Gianoutsos MP, Morgan MJ.

Neck dissection for cutaneous malignant melanoma.

*World Journal of Surgery* 1992; 16: 222-226

43. O'Brien CJ, Petersen-Schaefer K, Ruark D, et al.

Radical, modified, and selective neck dissection for cutaneous malignant melanoma.

*Head Neck* 1995; 17: 232-241

44. Overgaard J.

Radiation treatment of malignant melanoma.

*International Journal of Radiation Oncology Biol Phys* 1980; 6: 41-44

45. Overgaard J.

The role of radiotherapy in recurrent and metastatic malignant melanoma.

International Journal of Radiation Oncology Biol Phys 1986; 12: 867-872

46. Overgaard J.

The role of radiotherapy in recurrent and metastatic malignant melanoma: a clinical radiobiological study.

International Journal of Radiation Oncology Biol Phys 1986; 12: 867-872

47. Sause WT, Cooper JS, Rush S, et al.

Fraction size in external beam radiation therapy in the treatment of melanoma.

International Journal of Radiation Biol Phys 1991; 20: 429-432

48. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Altendorf-Hofmann A, et al.

Palliative radiotherapy for recurrent and metastatic malignant melanoma: prognostic factors for tumor response and long-term outcome: a 20-year experience.

International Journal of Radiation Oncology Biol Phys 1999; 44: 607-618

49. Stadler R.

Bildatlas Malignes Melanom

Deutscher Universitäts-Verlag, 2000

50. Storm EA, Ross MI.

Adjuvant radiation therapy after axillary lymphadenectomy for metastatic melanoma: toxicity and local control.

Annals of Surgical Oncology 1995; 5: 445-449

51. Trott Kr, von Lieven H, Kummermehr J, et al.

The radiosensitivity of malignant melanomas, part 1: experimental studies.

International Journal of Radiation Oncology Biol Phys 1981; 7: 9-13

52. Trott Kr, von Lieven H, Kummermehr J, et al.

The radiosensitivity of malignant melanomas, part 2: clinical studies.

International Journal of Radiation Oncology Biol Phys 1981; 7: 15-20

53. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, et al.

Inefficacy of immediate node dissection in stage I melanoma of the limbs.

New England Journal of Medicine 1977; 297: 627-630



# Lebenslauf

## PERSÖNLICHE DATEN

---

Name	Margot Hanna Debiec
Geburtsdatum	29.12.1975
Geburtsort	Gleiwitz (Polen)
Familienstand	ledig
Konfession	katholisch

## SCHULBILDUNG

---

1982-1989	Grundschule Nr. 9 (Jana 3. Sobieskiego) in Gleiwitz
1989-1991	Konrad Adenauer Schule, Fulda
1991-1995	Freiherr vom Stein Gymnasium, Fulda
1995	Abitur

## HOCHSCHULBILDUNG

---

10/1995-...	Beginn des Medizinstudiums an der Justus-Liebig- Universität Gießen
-------------	--

Danksagung:

Besonders danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. H. von Lieven für die Überlassung des Dissertationsthemas, die engagierte Betreuung bis zur Fertigstellung dieser Arbeit und die Zeit, die er dafür opferte.

Spezieller Dank gilt auch Dr. Bödecker und seiner Arbeitsgruppe für die Unterstützung bei der Datenauswertung und ihren guten Ratschlägen.

Darüber hinaus möchte ich meinem Freund Thorsten Stark und seinen Eltern danken, die meine Arbeit gelesen und korrigiert haben.

Schließlich danke ich besonders meinen Eltern, die mir dieses Studium, und alles, was damit verbunden ist, ermöglicht und mich dabei unterstützt haben.